Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. E. K e r n

UNTERSUCHUNGEN ZUM VITAMIN A-STOFFWECHSEL UND -TRANSPORT UNTER DEFINIERTEN STRESSBEDINGUNGEN MIT UND OHNE VITAMIN A-SUBSTITUTION

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Alfred Jencio

aus Oldenburg

Kreis Ostholstein

Würzburg, den 1. März 1980

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. E. K e r n

UNTERSUCHUNGEN ZUM VITAMIN A-STOFFWECHSEL UND -TRANSPORT UNTER DEFINIERTEN STRESSBEDINGUNGEN MIT UND OHNE VITAMIN A-SUBSTITUTION

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Alfred Jencio

aus Oldenburg

Kreis Ostholstein

Würzburg, den 1. März 1980

Referent : Privat-Dozent Dr. med. R. Zwirner
Korreferent: Professor Dr. med. E. Kern
Dekan : Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.0.	EINLEITUNG	1
2.0.	MATERIAL UND METHODIK	4
	2.1. Patientengut	4
	2.2. Magensekretionsanalysen	7
	2.3. Bestimmung von Präalbumin und Retinol-bindendem Protein	8
	2.4.1. Bestimmung von Vitamin A im Serum	9
	2.4.2. Bestimmung der N-Acetylneuraminsäure	9
	2.5. Statistik	10
	2.6. Berechnung von pH-Wert, Säurekonzentration und Säuremenge Definiton von BAO und PAO	12
3.0.	ERGEBNISSE	13
	3.1. pH-Werte	13
	3.2. Säuremengen, BAO und PAO	18
	3.3. Bestimmung von Präalbumin im Serum	21
	3.4. Bestimmung von Retinol-binding-Protein im Serum	23
	3.5. Bestimmung der freien N-Acetylneuraminsäure im Magensaft	25
	3.6. Bestimmung von Vitamin A im Serum	29
4.0.	DISKUSSION	32
5.0.	ZUSAMMENFASSUNG	47
6.0.	ANHANGSTABELLEN	49
7.0.	LITERATURVERZEICHNIS	I-VIII

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0017

1.0 EINLEITUNG

Chirurgen und Intensivmediziner waren in den letzten 25 Jahren im Zuge der Zunahme schwerster Unfälle mit Vielfachverletzungen und ausgedehnten Mehrfachoperationen einerseits sowie der erweiterten Möglichkeiten der Intensivtherapie andererseits, bei der Schwerkranke eine Eskalation früher tödlicher Komplikationen überleben, zunehmend mit massiven oberen Gastrointestinalblutungen als Stressulcerationen des Magens oder Zwölffingerdarms konfrontiert.

Das Stress-Ulcus stellt eine meist akut und multipel auftretende erosive Läsion der Mucosa dar, die ohne die Muscularis mucosae zu penetrieren zu einer massiven Blutung mit Schocksymptomatik und Exitus letatis führt.

Die bisherige interne und chirurgische Behandlung hat bis heute sehr enttäuscht. Es werden Sterblichkeitsraten von 35 bis 65 Prozent angegeben (17).

Schock, Ateminsuffizienz, Massivtransfusionen, Verbrauchskoagulopathie, Urämie, Lebererkrankungen bzw. Verschlußikterus, Cortisongaben, eine Ulcusanammese und haematologische Erkrankungen mit Gerinnungsstörungen haben sich als besonders disponierende Faktoren herausgestellt (70a).

Dabei konzentrieren sich die Diskussionen hauptsächlich darauf, ob es sich bei der Entstehung der Stressulcera um eine Verstärkung der aggressiven oder eine Abschwächung der protektiven Mechanismen der Magenphysiologie handelt.

Einigkeit besteht darüber, daß HCL zur Andauung einer vorgeschädigten Mucosa führt. Einige Autoren fanden die Magensaftvolumina und HCL-Konzentrationen im Stress erhöht (5), andere allerdings nicht (28, 51, 78).

Ebenfalls zu den aggressiven Faktoren zählen stressbedingte Mastzellmobilisierung mit Freisetzung von Heparin, Serotonin und Histamin, wobei von Histamin der säurestimulierende Effekt als auch der Einfluß auf die Mikrozirkulation der Magenschleimhaut untersucht worden sind.

Fokale Schleimhautischämien unter dem Einfluß einer erhöhten vagalen Stimulation sind im Sinne einer Schwächung der protektiven Faktoren im Stress diskutiert worden (66). Räsänen (60) wies eine spezifisch antimitotische Wirkung des freigesetzten Histamins auf die Magenschleimhaut bei Ratten nach. Die normalerweise rasch ablaufenden Epithelregenerationen nach Läsionen werden damit gehemmt.

Wesentliche Aufmerksamkeit ist in den letzten Jahren der Rolle des Magenschleims als protektiver Barriere geschenkt worden, wobei vermutet wurde, daß eine qualitative oder quantitative Änderung des Magenschleims im Stress eine Teilursache der Entstehung akuter Ulceration darstellt.

In diesem Zusammenhang haben Mitteilungen von Chernov 1971 (9) und später Rüppell 1974 (71) Beachtung gefunden, nach denen es durch hoch dosierte parenterale Gaben von Vitamin A möglich sein soll, eine wirksame Prophylaxe des Stress ulcus zu betreiben.

Chernov (10) untersuchte eine Gruppe von 52 Patienten, die entweder schwere Verbrennungen, Polytraumata oder postoperativ schwerwiegende Organstörungen hatten. 22 Patienten erhielten Vitamin A in hohen Dosen. Davon entwickelten 4 Patienten (18 %) Stress ulcera. In der Kontrollgruppe von 30 Patienten hatten 19 (33 %) Stress ulcera.

Rüppell (70) verabreichte 1973 90 Patienten Vitamin A und beobachtete 10 Stress ulcera (11 %).In der Vergleichsgruppe von 1971 fanden sich bei 75 Patienten 18 mit Stress ulcera, das sind 24 %.

Chernov hat dabei als erster beobachtet, daß es während der Stressperiode zu einem massiven Absinken von Vitamin A-Serumspiegeln von 50-220 ug/100 ml auf Werte unter 10 ug/100 ml kam, und daß es gelingt, durch parenterale Verabfolgung hoher Dosen von Vitamin A (bis 400 000 E tgl) diese Spiegel auf den unteren Normbereich anzuheben.

Tierexperimentell sind dieser Frage Moritz und Mitarbeiter (56) nachgegangen, die eine protektive Wirkung von Vitamin A bei endotoxininduzierten Stressulcera nachweisen konnten. Inthorn und Mitarbeiter (35) sahen den gleichen Effekt bei durch Hypoxie verursachten Stress ulcera. Im Gegensatz dazu konnten Michaelis und Mitarbeiter (55) einen protektiven Effekt bei cortisoninduzierten Stress ulcera nicht beobachten.

Aufgrund der Untersuchungen von De Luca und Wolf (12, 13) sowie Wolf und Varandani (88) ist bekannt, daß dem Vitamin A eine wichtige Funktion bei der Synthese der Mucopolysaccharide im Gastrointestinaltrakt zukommt. Im Magen sind saure Glycoproteine für die antipeptische Aktivität des Magenschleims verantwortlich. Sein viskoser Charakter ist durch die prosthetische Gruppe der N-Acetylneuraminsäurereste bedingt (15).

Die Tatsache eines stark verminderten Gehalts an Vitamin A im Serum während des Stress steht in eigenartigem Kontrast zu der Tatsache, daß in der Leber, dem größten Vitamin A-Depot des Körpers, 300 ug/g Leber enthalten sind, eine Menge, die ausreicht, um den Bedarf des Organismus für die Dauer eines Jahres zu decken. (Wissenschaftliche Tabellen Geigy)

D. S. Goodman (24) konnte zeigen, daß das Vitamin A im menschlichen Plasma an ein spezifisches Retinol bindendes Protein (RBP) gebunden zirkuliert, welches selbst einen Komplex mit Präalbumin (PA) bildet. Es ist daher vermutet worden, daß die erniedrigten Vitamin A-Spiegel im Serum unter verschiedenen Bedingungen Folge einer Verminderung dieser Trägerproteine sind (42,43).

Nach den Untersuchungen von Kasper (41) trägt enteral, an Trägerproteine gebundenes Vitamin A zur Bedarfsdeckung bei, während i. v. verabreichtes Vitamin A diese Funktion nicht erfüllt und auch nicht in meßbaren Mengen in der Leber gespeichert wird. Über das biologische Verhalten intramuskulär verabreichten Vitamin A's liegen unseres Erachtens keine Untersuchungen vor. Wir haben daher den Versuch unternommen, die skizzierten Parameter des Vitamin A-Stoffwechsels und -transports unter definierten Stressbedingungen mit und ohne Vitamin A-Substitution zu untersuchen, um einen Beitrag zu der Fragestellung zu leisten, ob parenteral verabreichtes Vitamin A tatsächlich in der Lage ist, die Entstehung von Stress ulcera zu unterdrücken.

2.0. Material und Methodik

2.1. Patientengut

Die Untersuchung wurde an insgesamt 16 Patienten durchgeführt. Es handelte sich um Patienten, bei denen große abdominalchirurgische Eingriffe im Mittel- oder Unterbauch vorgenommen wurden. Diese Auswahl erfolgte, um intraoperative Manipulationen am Magen mit eventuellem Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse auszuschließen.

Diese 16 Patienten wurden willkürlich in zwei Gruppen zu je acht aufgeteilt. In der ersten Gruppe, Gruppe A, erfolgte die allgemein übliche postoperative Infusionstherapie und Thromboseprophylaxe. Die Patienten der zweiten Gruppe, Gruppe B, erhielten zusätzlich, beginnend mit dem Operationstag, täglich 100.000 JE Vitamin A-Palmitat i. m (A-Vicotrat^{R},, Fa. Heyl, Berlin-Zehlendorf)..

Die Tabelle I im Anhang zeigt, daß zwischen den Gruppen hinsichtlich der Art der zugrunde liegenden Erkrankungen und der durchgeführten Operationen keine wesentlichen Unterschiede bestanden.

Gruppe A, ohne Vitamin A-Gabe, bestand aus drei abdomino-sacralen Rectumamputationen, zwei Sigmaresektionen, zwei Quercolonresektionen und einer abdominalen Totalextirpation des inneren Genitale.

Die Gruppe mit Vitamin A-Gabe bestand aus drei abdomino-sacralen Rectumamputationen, einer Sigmaresektion, drei Hemicolektonien und einer inneren Drainage bei Pankreaspseudocyste. Das Durchschnittsalter der ersten, nicht mit Vitamin A behandelten Gruppe betrug 65 Jahre. Der älteste Patient war 76, der jüngste 50 Jahre alt.

Die Patienten der zweiten Gruppe, die mit dem Operationstag beginnend täglich 100.000 IE Vitamin A-Palmitat i. m. erhielten, hatten ein Durchschnittsalter von 60 Jahren. Der älteste Patient war 77 Jahre alt, der jüngste 37.

Über genaue Diagnose und durchgeführten Eingriff informiert zusammenfassend die Tabelle I im Anhang.

Art des durchgeführten Eingriffs	Anzahl der Patienten Gruppe A	Gruppe B
abdom-sacrale Rectumamputation	3	3
Sigmaresektionen	2	1
Quercolonresektion	2	-
abdominale Totalextispatien der inneren Genitale	1	-
Innere Drainage einer Pankreas-pseudocyste	-	1
Hemicolektomie	-	1

Tabelle 1 Gegenüberstellung der Operationen in beiden Gruppen.

Gruppe A erhielt kein Vitamin A

Gruppe B erhielt Vitamin A-Palmitat

2.2. Magensekretionsanalysen

Bei jedem Patienten wurden drei Magensekretionsanalysen durchgeführt. Die erste erfolgte ein bis drei Tage vor der Operation. Die Kontrolluntersuchungen fanden am dritten und vierten postoperativen Tag statt. Vor jeder Untersuchung waren die Patienten mindestens zwölf Stunden nüchtern. Medikamente mit Wirkung auf den Magen, wie Sedativa, Anticholinergika und Atropin waren abgesetzt worden. Es wurden Duodenalsonden CH 16 verwendet. Die Lagekontrolle erfolgte durch Luftinsufflation und Reaspiration von mindestens 90 ml Kochsalzlösung bei Injektion von 100 ml. Dabei, wie auch während der ganzen Untersuchung, wurden die Patienten in Linksseitenlage gebracht oder sie saßen aufrecht im Bett. Aspiriert wurde der Magensaft grundsätzlich von Hand. Die erste Probe wurde verworfen. Danach wurden in 15 Minuten Abständen vier Magensaftfraktionen gewonnen und mit A - D bezeichnet. Anschließend erfolgte die Stimulation mit Peptagastrin (Gastrodiagnost^{R} Fa. Merck, Darmstadt) in der Dosierung 1,5 x 10^{-6} g/kg Körpergewicht x Stunde. Die Verabfolgung geschah kontinuierlich mit 58 Tropfen/min. in einer Infusion von 250 ml physiologischen NaCl-Lösung. Es wurde nun wieder in 15 Minuten Abständen vollständig aspiriert und die Proben mit den Ziffern 1-7 gekennzeichnet.

Die Bestimmung der Salzsäurekonzentration erfolgte titrimetrisch mit dem Oxford Titrator und den Oxford-Magensäure Reagenzien (Kat. Nr. 636). Durch Umrechnung wurden die Konzentationen der einzelnen Proben in mval H^{+}/l und die Säuremenge in mval H^{+}/15 min. bestimmt. (Siehe 2.6 statistische Methoden). Aufgrund der so errechneten Werte wurden basaler Säureausstoß (BAO) und Gipfelsekretion (PAO) für jede Sekretionsanalyse ermittelt.

2.3. Bestimmung von Präalbumin und Retinolbindendem Protein

Zur quantitativen Bestimmung der beiden Transporteiweiße für Vitamin A im Serum, Präalbumin (PA) und retinolbindendes Protein (RBP), wurden M. Partigen^{R}-Platten der Behringwerke Marburg verwendet. Dabei handelt es sich um Agargelplatten, die ein für das zu bestimmende Protein spezifisches Antiserum enthalten (Immundifussionsplatten). Die Gelschicht der Platten ist vom Hersteller mit zwölf numerierten, 5 ul fassenden Stanzlöchern versehen. Die quantitative Auswertung erfolgte durch Ausmessung der entstandenen Präzipitationsringe mittels einer Meßlupe. Die ersten drei Stanzlöcher jeder Platte wurden mit Standardlösungen beschickt. Für PA liegen drei Standardlösungen der Konzentration 10,5 mg/100 ml (I), 21,0 mg/100 ml (II) und 41,0 mg/100 ml (III) vor. (Protein-Standard-Serum B/Behringwerke, Marburg, K-Batch Nr. 775).

Zur Erstellung er Eichkurve für RBP wurde eine Verdünnungsreihe 1:4, 1:2, 1:1 des Standards mit der Konzentration 5,8 mg/100 ml hergestellt (Standard-Human-Serum, Behringwerke Marburg, K.-Batch Nr. B 975). Die Ermittlung der Proteinmengen der einzelnen Patientenseren geschah durch Ablesen nach Erstellung der Eichkurven auf dekadischem Millimeterpapier.

Von jedem Patienten wurde an einem präoperativen Tag, am Operationstag sowie an den vier darauffolgenden postoperativen Tagen Blut abgenommen. Das Blut wurde sofort zentrifugiert und das Serum bis zur Verwendung bei -10^{0} C im Tiefkühlschrank gelagert. Bezeichnet wurden die Proben mit P.O, und mit den Ziffern 1-4. Die Platten wurden erst beschichtet, wenn alee Serumproben der Patienten vorlagen. Die maximale Aufbewahrungszeit betrug 10 Tage.

2.4.1. Bestimmung von Vitamin A im Serum

Ein Teil der für die Bestimmung von PA und RBP entnommenen Seren wurden tiefgefroren in einer Kühlbox von Donaueschingen nach Erlangen transportiert. Die Untersuchungen zur Bestimmung von Vitamin A im Serum wurden freundlicherweise von Herrn Dr. Dr. Koclik, in den Laboratorien der Firma Pfrimmer, Erlangen, durchgeführt. Die Bestimmung des Vitamin-A-Spiegels im Serum erfolgte nach der Methode von J. Kahan (38), in der Durchführung nach G. Brubacher und J. P. Vuilleumier (7): Dabei werden die Plasmaeiweiße durch Alkoholzugabe ausgefällt. Anschließend werden Vitamin A und Carotinoide mittels Cyclohexan extrahiert. Aus diesem Extrakt kann Vitamin A direkt fluorometrisch gemessen werden.

2.4.2. Bestimmung der N-Acetylneuraminsäure

Diese erfolgte photometrisch aus dem Magensekret mit Hilfe der Thiobarbitursäuremethode (15). Auch diese Bestimmungen wurden freundlicherweise durch die Fa. Pfrimmer, Erlangen, durchgeführt. Die Magensäfte wurden dazu tiefgefroren nach Erlangen transportiert.

2.5 Statistik

Berechnet wurden folgende Parameter:

2.5.1 Die Summe der Einzelwerte, dividiert durch die Anzahl der Beobachtungen, ergibt das arithmetische Mittel.

$$\bar{x} = \frac{S\,(x)}{n}$$

2.5.2 Als Maß für die Variabilität wurde die Standardabweichung s gewählt.

$$s = \sqrt{\frac{S\,(xn-m)^2}{n-1}}$$

2.5.3 Das Quadrat der Standardabweichung ist die Varianz

$$s^2 = \frac{S\,(xn-m)^2}{n-1}$$

2.5.4 Signifikanzberechnung

Zur Signifikanzberechnung wurde der t-test (Student-Test) herangezogen. Dabei handelt es sich um den Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger, normalverteilter Grundgesamtheiten.

$$t_o = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1+n_2-2)}{n_1+n_2}}$$

dabei sind

$\bar{x}$ die Mittelwerte

n die Anzahl der Einzelwerte

s^2 die Varianzen.

Als Nullhypothese wurde angenommen, daß die Mittelwerte gleich sind. Die Signifikanzschranke wurde mit 2 P = 0.05 festgelegt. Damit beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %. Die Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese anzunehmen bei t_o innerhalb der Signifikanzschranken, obwohl sie falsch ist, beträgt demnach 5 % (Fehler erster Art).

Würde man die Irrtumswahrscheinlichkeit geringer festsetzen, z. B. auf 1 %, so stiege damit die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler zweiter Art zu machen. Man würde die Nullhypothese ablehnen, obwohl sie richtig wäre.

Für ν = 15 (n_1+n_2- 2) beträgt t_o = 2.1315
Für ν = 16 (n_1+u_2- 2) beträgt t_o = 2.1199

2.5.5 F-Test

Um die Voraussetzung für die Varianzengleichheit in den jeweiligen beiden Grundgesamtheiten zu sicheren, wurde der F-Test eingesetzt.

$$F = \frac{Y/\nu_1}{Z/\nu_2}$$

Y + Z sind dabei die Varianzen
ν_1 + ν_2 sind dabei die Freiheitsgrade.

Signifikanzschranken

3.79 bei 1 = 7 und ν = 7
4.21 bei 1 = 7 und ν = 6.

2.6 Berechnung von pH-Wert, Säurekonzentration und Säuremenge. Definition von BAO und PAO

2.6.1 pH-Wert

Der ph-Wert ist definiert als der negative dekadische Logarithmus der H^+-Konzentration (Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy)

$$pH = - \log_{10} C_{H^+}$$
$$C_H = \text{val} \cdot l^{-1}$$

Da wir unsere Konzentration in $mval.l^{-1}$ bestimmt haben, führt dies zu der folgenden Formel:

$$pH = 3 - \log_{10} mval \cdot l^{-1}$$

2.6.2 Bestimmung der Salzsäurekonzentration

Diese wurde durchgeführt titrimetrisch mit dem Oxford Titrator und den Oxford-Magensäure Reagenzien (Kat. Nr. 636).
Die Berechnug geschah nach folgender Formel:

$$\frac{mval}{l} = \frac{\text{Skalenteile der unbekannten Lösung}}{\text{Skalenteile des Standards}} \times \text{Wert des Standards}$$

2.6.3 Säuremenge der 15-Minuten-Fraktionen

$$\text{Säuremenge} = \frac{V \cdot c}{1000} \qquad \frac{ml \cdot inval}{1000\ ml}$$
$$\text{Säuremenge} = mval\ H^+ \cdot 15'^{-1}$$

2.6.4 BAO

Als basaler Säureausstoß ist die Säuremenge in mval pro Stunde definiert, die die Belegzellen in Ruhe und ohne exogene Stimuli produziert (57). Sie läßt sich im Versuch durch Addition der Säuremengen der Proben A - D ermitteln.

2.6.5 PAO

Als Gipfelsekretion oder peak acid output, PAO, bezeichnet man die Summe der Säuremengen, multipliziert mit zwei, der beiden aufeinanderfolgenden Säuremengen, die nach maximaler Stimulation produziert werden. PAO wird wie BAP in $mval x h^{-1}$ angegeben.

3.0 Ergebnisse

3.1 pH-Werte

Der ph-Wert jeder einzelnen Probe wurde rechnerisch aus der Säurekonzentration ermittelt. (Berechnung siehe Teil 2.5, statistische Methoden).

3.1.1 Bei Basalsekretion wurde bei den Patienten, die kein Vitamin-A-Palmitat erhielten, praeoperatiiv ein pH-Mittelwert von 1.95, s = 0.894, ermittelt. Am dritten postoperativen Tag ergab sich ein Mittelwert von 1.56, s = 0.475, am vierten postoperativen Tag von 1.59, s = 0.392. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen Werten ließ sich nicht feststellen.

Bei den Patienten, die Vitamin-A-Palmitat erhielten, betrug ebenfalls bei Basalsekretion praeoperativ der pH-Mittelwert 1.49, s = 0.457. Am dritten postoperativen Tag hatten die Magensäfte ein mittleres pH von 1.41, s = 0.302, am vierten postoperativen Tag von 1.37, s = 0.323. Zwischen diesen Werten konnte auch kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Vergleicht man jeweils an den drei Untersuchungstagen die pH-Mittelwerte der Patientengruppe ohne Vitamin A mit denen der Patienten, die Vitamin A erhielten, so sind keine statistisch signifikanten Unterschiede ersichtlich.

3.1.2 Nach Stimulation der Magensaftsekretion mit Pentagastrin ergab sich für die Patientengruppe ohne Vitamin A praeoperativ ein pH-Mittelwert von 1.29, s = 0.999. Die pH-Mittelwerte für den dritten und vierten postoperativen Tag sind 1.24, s = 0.417, und 1.07, s = 0.156. Ein statistischer Unterschied ist nicht ersichtlich.

Auch in der Gruppe mit Vitamin A sind keine statistisch signifikanten Unterschiede hervorgetreten. Hier beträgt das pH praeoperativ nach Stimulation 1.1, s = 0.317, am dritten postoperativen Tag 1.09, s = 0.209, und am vierten postoperativen Tag 1.09, s = 0.173.

Ein Vergleich zwischen der Patientengruppe ohne Vitamin A und der, die Vitamin A erhielt, erbrachte keine statistischen Unterschiede.

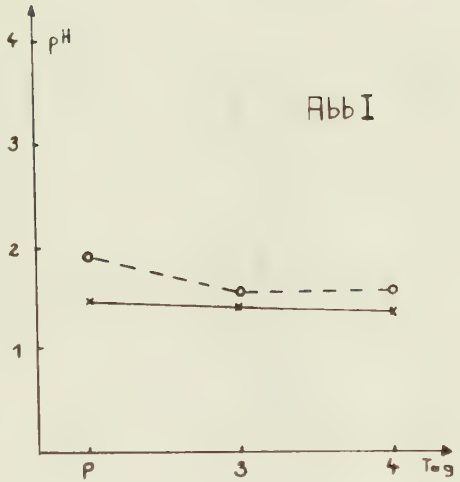


Abb I

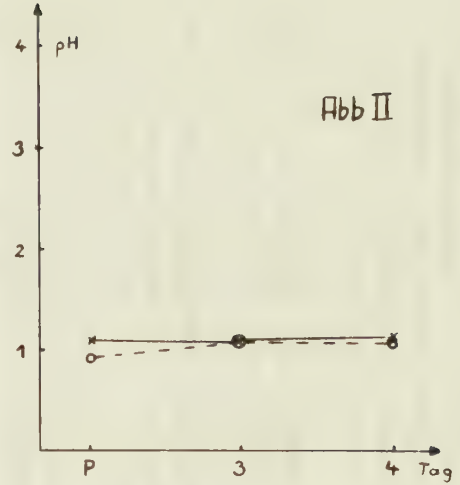


Abb II

Abb. I + II. Darstellung der pH-Mittelwerte.
(o----o): Patienten der Gruppe A, ohne Zugabe von Vitamin-A-Palmitat
(X——X) Patienten der Gruppe B, mit Zugabe von Vitamin A-Palmitat.
Abb. I zeigt die Basalsekretion, Abb. II die stimulierte Säuresekretion
P = praeoperativ, 3 + 4 = postoperative Tage.

3.1.3. Stellt man die pH-Werte während Basalsekretion denen nach Stimulation gegenüber, so ist nach Stimulation ein Absinken der pH-Werte sichtbar. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch nicht generell. Bei der Patientengruppe ohne Vitamin A kam es nur am vierten postoperativen Tag zum signifikanten Absinken des pH-Wertes nach Stimulation.

In der Gruppe mit Vitamin A fiel der pH-Wert nach Stimulation nur am dritten postoperativen Tag signifikant ab.

3.1.4. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Gabe von Vitamin A-Palmitat auf den pH-Wert der Basalsekretion keinen Einfluß hat.

Die Gabe von Pentagastrin bewirkte bei der Patientengruppe ohne Vitamin A am vierten postoperativen Tag ein signifikantes Absinken des pH-Mittelwertes gegenüber der Basalsekretion. Bei der Patientengruppe mit Vitamin A ist dieser Abfall am dritten postoperativen Tag feststellbar.

Untersuchungstag		Gruppe A	Gruppe B
1. Basalsekretion (BAO)			
P	$\bar{X}$	1.9491	1.4871
	S	0.894	0.4574
3	$\bar{X}$	1.5617	1.4055
	S	0.4749	0.3015
4	$\bar{X}$	1.5921	1.3655
	S	0.3924	0.3233
2. Nach Stimulation (PAO)			
P	$\bar{X}$	1.2935	1.1001
	S	0.9989	0.3170
3	$\bar{X}$	1.2391	1.0949
	S	0.4172	0.2086
4	$\bar{X}$	1.0697	1.0926
	S	0.1564	0.1732

Tabelle 2 Vergleich der pH-Mittelwerte der Magensaftsekretionen
$\bar{X}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung, P = praeoperativ
R 3 + 4 = postoperative Tage.
Gruppe A = Kontrollgruppe.
Gruppe B erhielt ab Operationstag 100.000 E Vitamin A pro Tag.

3.2 Säuremengen, basal (BAO) und stimuliert (PAO)

3.2.1 Basal acid output (BAO)

Bei den Patienten, die kein Vitamin-A-Palmitat erhielten, Gruppe A,. wurde praeoperativ ein Mittelwert von 0.783 mval/h, s = 0.493, gemessen. Am dritten postoperativen Tag wurde zwar sichtbar mehr Salzsäure gebildet, 3.84 mval/h, s = 6.5519, ein statistisch signifikanter Anstieg gegenüber dem praeoperativen Wert konnte jedoch nicht festgestellt werden. Für den vierten postoperativen Tag wurden 1.48 mval/h, s = 1.74 gemessen. Auch hier ist kein signifikanter Unterschied zu den anderen Ergebnissen feststellbar.

In der Patientengruppe, die Vitamin-A-Palmitat erhielt, Gruppe B, wurde ein Mittelwert von 3.97 mval . h^{-1}, s = 8.243, praeoperativ ermittelt. Für den dritten postoperativen Tag betrug der Mittlwert 2.31 mval . h^{-1}, s = 2.387, für den vierten postoperativen Tag 1.69 mval . h^{-1}, s = 2.097. Statistisch signifikante Unterschiede wurden nicht festgestellt.

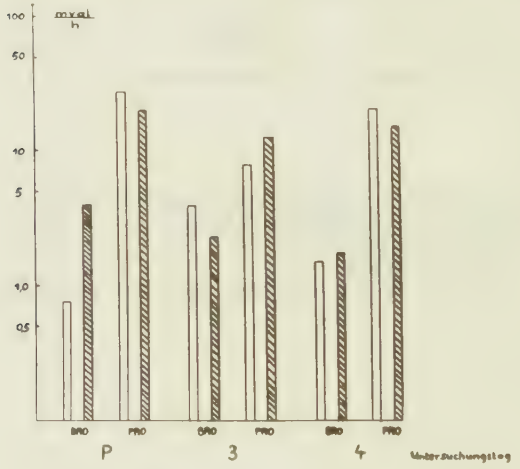


Abb. III Säuremengen der Magensaftfraktionen
Gruppe A = leere Säule. Gruppe B = schraffierte Säule.

3.2.2 Peak acid output (PAO)

Praeoperativ betrug der maximale Säureausstoß in der ersten Gruppe, ohne Vitamin A, 27.58 mval . h^{-1}, s = 28.7045. Am dritten postoperativen Tag wurden 7.79 mval . h^{-1}, s = 7.32 gemessen. Dieser Wert ist statistisch nicht unterschiedlich zum praeoperativen Wert. Für den vierten postoperativen Tag wurden 21.05 mval . h^{-1}, s = 20-735, ermittelt.

Die Unterschiede zwischen den drei Werten waren statistisch nicht signifikant.

In der zweiten Gruppe, diese Patienten erhielten Vitamin A, war der Mittelwert 19.89 inval . h^{-1}, s = 17.1 praeoperativ. Am dritten und vierten postoperativen Tag wurden 12.57 mval h^{-1}, s = 8.38. bzw. 15.59 mval . h^{-1}, s = 10.0, errechnet. Es waren keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellbar.

3.2.3 Vergleich zwischen BAO und PAO

In der ersten Gruppe kam es nur am praeoperativen und am dritten postoperativen Tag zu einem signifikanten Anstieg der Säureproduktion von BAO und PAO. Die Patienten der zweiten Gruppe produzierten nach Stimulation an allen drei Untersuchungstagen signifikant mehr Salzsäure.

3.2.4 Vergleich zwischen beiden Patientengruppen

Die Gegenüberstellung der korrespondierenden Werte ergab keined signifikanten Unterschiede.

3.2.5 Zusammenfassung

Sowohl der durch den operativen Eingriff gesetzte Stress als auch die Gabe von Vitamin-A-Palmitat lassen keinen Einfluß auf die Säuremenge des Magensaftes erkennen. Die Verabreichung von Pentagastrin bewirkt einen Anstieg der Salzsäureproduktion, der unabhängig ist von Stress und der Gabe von Vitamin A.

Untersuchungstag		Gruppe A	Gruppe B
1. Basalsekretion (BAO)			
P	$\bar{X}$	0.7828	3.966
	S	0.4927	8.2429
3	$\bar{X}$	3.8365	2.3133
	S	6.5519	2.3870
4	$\bar{X}$	1.4817	1.6970
	S	1.7379	2.0974
2. Nach Stimulation (PAO)			
P	$\bar{X}$	27.5843	19.8948
	S	28.7045	17.1
3	$\bar{X}$	7.7933	12.5668
	S	7.3193	8.3826
4	$\bar{X}$	21.0466	15.5949
	S	20.7352	10.0013

Tabelle 3 Vergleich der Säuremengen der Magensaftanalysen Konzentrationen in mval/h.

3.3 Bestimmung von Präalbumin im Serum

3.3.1 Der praeoperative Ausgangswert betrug in der ersten Gruppe, Patienten ohne Vitamin-A-Behandlung, 209 mg %, s = 8.0912. Innerhalb des Beobachtungszeitraums, Operationstag bis vierter postoperativer Tag, läßt sich ein Konzentrationsabfall bis auf 9.4 mg % am vierten postoperativen Tag feststellen. Dieser Wert ist signifikant niedriger als der Ausgangswert, $t_{D.} = 2.7452$. Die postoperativen Werte untereinander sind nicht signifikant unterschiedlich.

3.3.2 In der zweiten Patientengruppe betrug der praeoperative Wert 19.9 mg %, s = 6.5251. Auch hier beobachtet man einen Konzentrationsabfall in den nächsten Tagen, wobei der niedrigste Wert am dritten postoperativen Tag mit 9.0813 mg % s = 2.953, erreicht wird. Dieser Wert liegt signifikant unter dem Ausgangswert. Die postoperativen Werte untereinander zeigen keine signifikanten Unterschiede.

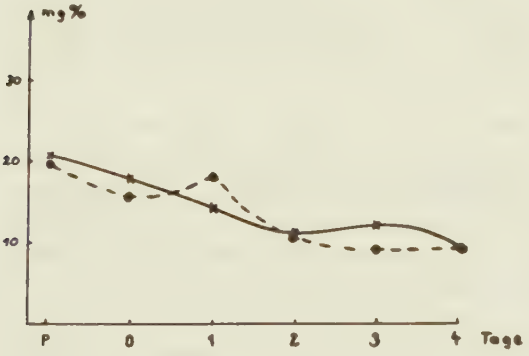


Abb. IV Präalbumin im Serum.
(X——X) Gruppe A, diese Patienten erhielten kein Vitamin A
(o----o) Gruppe B, diese Patienten erhielten Vitamin A.

Untersuchungstag		RBP		PA	
		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe A	Gruppe B
P	$\bar{X}$	5.8938	4.75	20.9	19.9
	S	2.6752	2.2629	8.6912	6.5251
0	$\bar{X}$	4.9938	3.1429	17.8125	15.7143
	S	1.3788	1.872	11.1129	4.1619
1	$\bar{X}$	3.4	3.0714	14.2625	18.0857
	S	1.4135	1.3095	8.6315	10.6712
2	$\bar{X}$	3.0313	2.4438	10.8125	10.6188
	S	1.2415	1.3064	7.25	2.7037
3	$\bar{X}$	3.5786	2.35	12.0286	9.0813
	S	1.5625	1.3954	6.5642	2.953
4	$\bar{X}$	3.5188	2.5875	9.4	9.2438
	S	2.0434	1.5966	8.0157	4.6021

Tabelle 4 Konzentration von Retinol-binding Protein (RBP) und Präalbumin (PA) im Serum.
Angaben in mg %.
$\bar{X}$ = Mittelwert
S = Standardabweichung
P = Praeoperativ, 0 = Operationstag, 1-4 = postoperative Tage

3.3.4 Zusammenfassung

Durch den operativen Eingriff kommt es in beiden Patientengruppen zu einem Absinken des Präalbumingehaltes im Serum. Eine Beeinflussung durch die Gabe von Vitamin A-Palmitat kann nicht festgestellt werden. Die korrespondierenden Werte sind teilweise nahezu identisch. Der Tatsache, daß die niedrigste postoperative Serumkonzentration in der zweiten Gruppe bereits einen Tag früher erreicht wird, kann keine Bedeutung beigemessen werden.

3.4. Bestimmung von Retinol-Binding-Protein im Serum

3.4.1. In der ersten Gruppe, ohne Vitamin A, wurde praeoperativ für RBP eine Konzentration von 5.8938 mg %, s = 2.6752, ermittelt. Nach dem operativen Eingriff kam es zu einem Absinken der Konzentration. Der niedrigste Wert wurde am zweiten postoperativen Tag mit 3.03 mg %, s = 1.24, festgestellt. Dieser Wert lag signifikant unter dem praeoperativen Wert. Danach scheint die Serumkonzentration an RBP wieder zu steigen, ohne daß sich dies jedoch statistisch sichern ließ. Ein signifikanter Unterschied unter den postoperativen Werten bestand nur zwischen Operationstag und erstem postoperativem Tag.

3.4.2. Für die zweite Patientengruppe, die Vitamin A erhielt, wurde praeoperativ für RBP eine Serumkonzentration von 4,75 mg %, s = 2.26, festgestellt. An den weiteren Untersuchungstagen zeigt die Kurve zwar einen Abfall der Serumkonzentration, wobei jedoch erst am zweiten postoperativen Tag ein signifikanter Unterschied zum praeoperativen Wert auftritt. Der niedrigste Wert mit 2.35 mg %, s = 1.39, wurde am dritten postoperativen Tag gemessen. Danach scheint es wieder zu einem Anstieg der Serumkonzentration an RBP zu kommen. Die postoperativen Werte untereinander sind statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

3.4.3. Bei einem direkten Vergleich der korrespondierenden Werte beider Patientengruppen taucht nur am Operationstag ein Unterschied auf.

3.4.4 Zusammenfassung

In beiden Patientengruppen bewirkt der operative Eingriff ein Absinken der Serumkonzentration an Retinol-binding-Protein. In der ersten Gruppe sinkt die Kurve bis zum zweiten postoperativen Tag ab und scheint dann wieder anzusteigen. Der praeoperative Wert wird jedoch innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht erreicht. Außerdem ist dieser Anstieg statistisch nicht signifikant. Die zweite Gruppe erreicht am dritten postoperativen Tag ihren niedrigsten Wert. Ein Wiederansteigen der Serumkonzentration läßt sich mit der gewählten Versuchsanordnung nicht beweisen.

Beim direkten Vergleich der beiden Patientengruppen muß in der Gruppe, die Vitamin-A-Palmitat erhielt, am Operationstag ein niedriger Wert gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Gegenüberstellung der anderen Werte ergab keine signifikanten Unterschiede. Ein Einfluß von Vitamin A erscheint damit unwahrscheinlich.

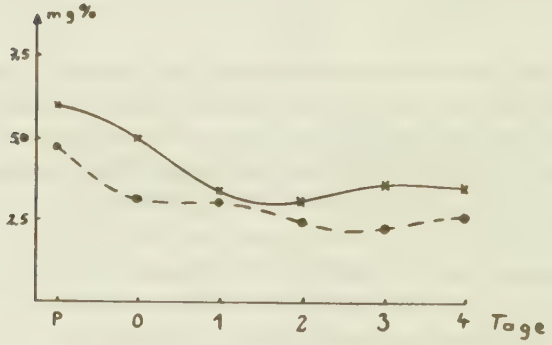


Abb V Konzentration von Retniol-binding Proteine (RBP) im Serum (X——X) Gruppe A, (o----o) Gruppe B

3.5 Die Bestimmung der freien N-Acetylneuraminsäure im Magensaft

3.5.1 Aus den gleichen Magensaftfraktionen, aus denen der Salzsäuregehalt bestimmt wurde, wurden die Konzentrationen der freien N-Acetylneuraminsäure (NANA) bestimmt. Bei der ersten Patientengruppe ergab sich praeoperativ folgendes Bild. Vor der Stimulation mit Pentagastrin lagen die Konzentrationen zwischen 0.193 µmol/ml (s = 0.051) und 0.12 µmol/ml (s = 0.093). Danach kam es zu einem Abfall auf Werte zwischen 0.036 µmol/ml (s = 0.031) und 0.077 (s = 0.043). am dritten postoperativen Tag zeigt die Graphik zwar auch nach der Stimulation niedrigere Werte, jedoch waren hier die Werte statistisch nicht mehr eindeutig unterschiedlich. Am vierten postoperativen Tag haben sich die Werte vor und nach Stimulation noch mehr einander angeglichen. Allerdings liegt die Konzentration für die vierte nicht stimulierte Fraktion deutlich über den anderen Werten. Sie beträgt 0.188 µmol/ml (s = 0.241), während die NANAKonzentration der drei anderen Fraktionen zwischen 0.087 µmol/ml und 0.098 µmol/ml liegen. Für diese Abweichung ist ein extrem hoher Einzelwert verantwortlich (0.616 µmol/ml, Pat. Nr. 4). Nach der Stimulation wurden Konzentrationen zwischen 0.092 µmol/ml (s = 0.062) und 0.036 µmol/ml (s = 0.043) ermittelt.

3.5.2 In der zweiten Patientengruppe betrug der höchste Wert praeoperativ vor der Stimulation 0.103 µmol/ml (s = 0.101). Alle weiteren Konzentrationen lagen zwischen 0.081 µmol/ml (s = 0.065) und 0.027 µmol/ml (s = 0.017). Die Kurven des dritten und vierten postoperativen Tages zeigen einen sehr ähnlichen verlauf. Auch hierbei ist kein Einfluß der Pentagastrinstimulation zu erkennen.

Proben-Nr.	P		3		4	
	A	B	A	B	A	B
A	0.167	0.103	0.158	0.055	0.087	0.087
B	0.120	0.060	0.146	0.082	0.098	0.056
C	0.193	0.056	0.088	0.064	0.094	0.045
D	0.166	0.081	0.147	0.054	0.188	0.066
1	0.062	0.053	0.165	0.051	0.069	0.051
2	0.056	0.033	0.105	0.051	0.087	0.046
3	0.045	0.027	0.046	0.062	0.063	0.053
4	0.052	0.030	0.019	0.045	0.036	0.048
5	0.070	0.034	0.099	0.065	0.090	0.068
6	0.036	0.044	0.097	0.057	0.063	0.062
7	0.077	0.033	0.069	0.048	0.092	0.073

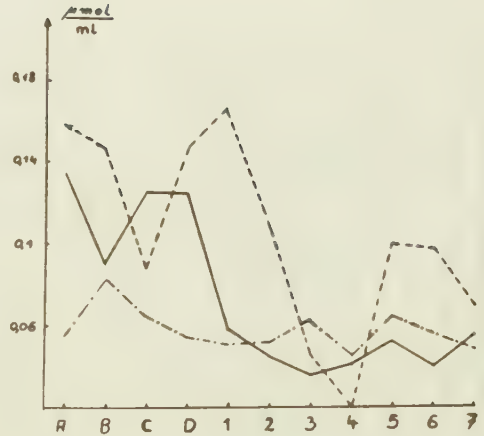
Tabelle 6 N-Acetylneuraminsäure (NANA). Bestimmung der freien NANA-Konzentration im Magensaft in µmol/ml.
A = Gruppe A, diese Patienten erhielten kein Vitamin A
B = Gruppe B, diese Patienten erhielten 100.000 IE Vitamin A pro Tag
A-D : 15-Minuten-Fraktionen vor Stimulation der Magensekretion
1-7 : nach Stimulation mit Pentagastrin.

3.5.3 Direkter Vergleich der beiden Patientengruppen

Vor der Stimulation liegen die drei Kurven der Gruppe, die kein Vitamin A erhielt, über denen der zweiten Patientengruppe. Am deutlichsten zeigt sich dies in der praeoperativen Kurve. Signifikant sind jedoch nur Einzelwerte. Nach der Stimulation mit Pentagastrin sinken die Konzentrationen in der ersten Gruppe ab und bewegen sich auf dem Niveau der zweiten.

3.5.4 Zusammenfassung

In der Patientengruppe, die kein Vitamin-A-Palmitat erhielt, lagen die Werte der freien NANA vor der Stimulation zwischen 0.193 µmol/ml und 0.088 µmol/ml. Danach kam es zu einem Absinken auf Werte zwischen 0.019 µmol/ml und 0.165 µmol/ml. Ein Unterschied zwischen den Untersuchungstagen konnte nicht festgestellt werden. In der zweiten Patientengruppe ist kein Einfluß durch die Pentagastringabe feststellbar. Die Konzentrationen lagen mit Werten zwischen 0.103 µmol/ml und 0.027 µmol/ml unter denen der ersten Patientengruppe. Statistisch eindeutige Unterschiede zwischen unbehandelten und mit Vitamin A behandelten Patienten konnten für fünf korrespondierende Einzelwerte ermittelt werden.



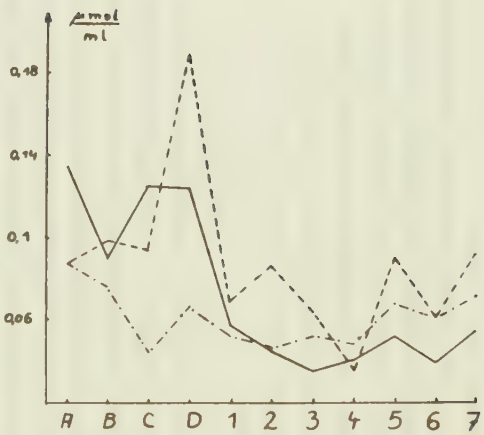


Abb. 6 und 7 Konzentration von N-Acetylneuraminsäure (NANA)
Abbildung 6 = 3. postoperativer Tag Abbildung 7 = 4. postoperativer Tag

Die durchgezogene Kurve (———) zeigt die praeoperativen Werte. Sie ist als Referenzkurve beiden Abbildungen gemeinsam.
Die gestrichelte Linie (– – –) zeigt die Werte der Gruppe A an.
Die Strich-Punkt-Linie (–·–·–) zeigt die Werte der Gruppe B an.
Die Konzentrationsangaben erfolgen in umol/ml.

3.6 Bestimmung von Vitamin A im Serum

3.6.1 In der Patientengruppe, die kein Vitamin A zusätzlich erhielt, wurde praeoperativ eine durchschnittliche Serumkonzentration von 16.5 µg/100 ml Vitamin A(s = ± 4,5 µg/100 ml) ermittelt. Danach kommt es zu einem Konzentrationsabfall, wobei die niedrigsten Werte mit 8,7 µg/100 ml am zweiten und dritten postoperativen Tag auftraten. Der Wert für den vierten postoperativen Tag liegt mit 9,3 µg/100 ml (s = ± 2.7 µg/100 ml) wieder geringfügig höher.

3.6.2 Für die Patientengruppe, die nach dem Eingriff Vitamin A-Gaben erhielt, wurde praeoperativ ein Wert von 10.8 µg/100 ml (s = ± 3.0 µg/100 ml) gemessen. In dieser Gruppe wurde am Operationstag mit 13.5 µg/100 ml (s = ± 4.8 µg/100 ml) die höchste Konzentration ermittelt. Danach kommt es erst zu einem Konzentrationsabfall auf Werte zwischen 8.4 µg/100 ml am ersten und 9.0 µg/100 ml am dritten postoperativen Tag. Mit dem vierten postoperativen Tag scheint sich wieder ein Konzentrationsanstieg abzuzeichnen. An diesem Tag wurden 10.8 µg/100 ml gemessen.

3.6.3 Vergleicht man die korrespondierenden Werte der beiden Patientengruppen, so kann man nur praeopartive einen Unterschied feststellen. Die anderen Werte unterscheiden sich nur sehr wenig oder sind sogar identisch.

3.6.4 Zusammenfassung

Bei der Bestimmung der Serumkonzentration an Vitamin A wurden Werte zwischen 16.5 µg/100 ml und 8.4 µg/100 ml ermittelt. Der operative Eingriff und die damit verbundenen Veränderungen im Organismus bewirken einen Abfall der Vitamin-A-Konzentration im Serum. Die zusätzliche Gabe von Vitamin A parenteral scheint keinen Einfluß auf die Serumspiegel dieses Vitamins zu haben. Am vierten postoperativen Tag deutet sich ein Wiederanstieg des Serumvitaminspiegels an, ohne daß sich dies jedoch statistisch beweisen ließe.

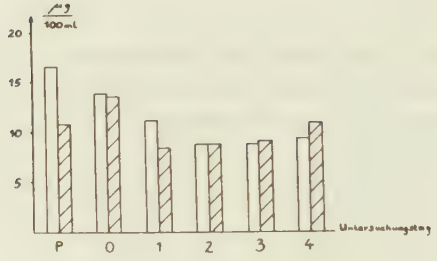


Abb. 8 Konzentration von Vitamin A im Serum.
Gruppe A = leere Säule, erhielt kein Vitamin A
Gruppe B = schraffierte Säule, erhielt ab Operationstag 100.000 E Vitamin A-Palmitat pro Tag.

Untersuchungstag		Gruppe A	Gruppe B
P	$\bar{x}$	16,5	10,8
	S	4,5	3,0
0	$\bar{x}$	13,8	13,5
	S	3,3	4,8
1	$\bar{x}$	11,1	8,4
	S	3,3	1,8
2	$\bar{x}$	8,7	8,7
	S	1,5	2,1
3	$\bar{x}$	8,7	9,0
	S	2,1	2,7
4	$\bar{x}$	9,3	10,8
	S	2,7	3,9

Tabelle 5 Konzentration von Vitamin A im Serum in µg/100 ml

4.0 Diskussion

Nach übereinstimmender Ansicht zahlreicher Untersucher kommt es im Stress durch eine Störung des Gleichgewichts zwischen defensiven und aggressiven Mechanismen der Magenfunktion zur Ulcusbildung. nach Kaess und Rapp (37) verursacht eine Verstärkung der aggressiven oder eine Verminderung der defensiven Mechanismen durch Änderung einzelner oder mehrerer Komponenten eine Erhöhung des Ulcuspotentials. Zu den schleimhautschädigenden Mechanismen zählen sie exogene, physikalisch-chemische Reize (Cortison-Derivate, Phenylbutazon, Reserpin), Streß-Einwirkung (Verletzungen, Verbrennungen, Operationen, emotioneller Streß). Unter den endokrinen Drüsen beeinflussen Hypophyse, Nebennieren und Nebenschilddrüsen die aggressiven und die defensiven Mechanismen. Nach den gleichen Autoren erscheint eine erbliche Veranlagung für die Ulcuskrankheit gesichert.

Schumpelick (74) sieht im wesentlichen bei der Streßulcus-Entstehung drei Reaktionsketten ablaufen. Zuerst wird durch einen unterschiedlich zu bewertenden Sekretionsreiz Salzsäure sezerniert. Als zweiter Schritt kommt es durch Pylorusinsuffizienz zu einem spontanen Reflux von Duodenalinhalt in den Magen und drittens führt Minderperfusion und lokale Mikrothrombosierung zu einer regionalen Schleimhautischämie im Bereich der Endarterien. Die Resultante sei eine Zerstörung der Magenschleimhautbarriere.

Im Rahmen unserer Untersuchung über die Rolle der Vitamin-A-Wirkung an der Magenschleimhaut haben wir den aggressiven Faktor Salzsäure geprüft. Wenngleich einige Autoren im Stress eine Erhöhung von Magensaftvolumina imd HCL-Konzentration beobachtet haben. (4, 5, 22), sind die meisten Untersucher der Ansicht, daß eine Hyperacidität des Magensafts im Stress nicht vorlient. Menguy (50), Singh (78), Rüppell und Nüsser (53) und Ritchie (66), fanden in ihren Untersuchungen mit der Restraint-Technik an Ratten keine Aciditätssteigerung der Magensäfte.

und sahen die Rolle des in normaler Konzentration vorhandenen HCL-Pepsins in einer Andauung der durch andere Noxen (insbesondere Mikrozirkulationsstörung) vorgeschädigten apikalen Schleimhaut. Schellerer (72) und Stremple (83) zeigten, daß Stressulcuspatienten eher hypo- denn hyperacid sind. Zwar gilt auch für das Stressulcus des Magens und Duodenums das Schwartz'sche Diktum, "ohne Säure kein Ulcus", es ist auch kein Stressulcus bei Achlorhydrie bekannt geworden, doch bedeutet die Salzsäure wohl keinen vorrangigen, sondern eher einen permissiven Faktor der Ulcerogenese (74).

Bei unserem einem standardisierten Stress, nämlich Dickdarmoperationen, unterworfenen Patienten wurden BAO, PAO und pH-Wert präoperativ sowie am dritten und vierten postoperativen Tag bestimmt, ohne daß es postoperativ zu einer signifikanten Änderung der Magensaftmengen oder HCL-Konzentrationen kam. Dabei hatte die prophylaktische Verabfolgung von Vitamin A im Kollektiv B keinen Einfluß auf die gefundenen Magensaftmengen und Säurekonzentrationen. Diesen Patienten wurde präoperativ für BAO ein Mittelwert von 3,07 $mval.h^{-1}$ ermittelt. Am dritten und vierten postoperativen Tag wurden Werte von 2.31 $mval.h^{-1}$ und 1.69 $mval.h^{-1}$ festgestellt. Die statistischen Berechnungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Werten. Für PAO betrug der präoperative Wert 19.89 $mval.h^{-1}$. Sowohl der operative Stress als auch die Gabe von Vitamin-A-Palmitat bewirkten keine signifikanten Veränderungen. Für den dritten postoperativen Tag wurden 12.57 $mval.h^{-1}$ und für den vierten postoperativen Tag 15.59 $mval.h^{-1}$ festgestellt.

Diese Beobachtung deckt sich mit den klinischen Untersuchungen von Schellerer (72) und Stremple (83) und den experimentellen Untersuchungen von Guth (29), Menguy (50) und Singh (78). Schellerer schloß eine auslösende Funktion für die Entstehung stressbedingter Mukosaläsionen experimentell aus. In seinem Patientengut, in dem sich klinisch evidente Ulcera entwickelten, waren - bei niedrigen Gastrinwerten - basale und stimulierte Magensekretion im Normbereich.

Singh (78) ging es in seiner Arbeit um die Erforschung verschiedener Restraintstress-Techniken. Dabei konnte er multiple, wohldefinierte Ulcera produzieren, die die ganze Mucosa einbezogen. Eine Magensaftsekretion war bei den Ulcustieren nicht vorhanden. Bei maximalem Stress war nicht einmal eine Benetzung der Mucosa festzustellen.

Die Untersuchungen von Menguy (50) ergaben praktisch identische Ergebnisse. Zusätzlich hebt Menguy darauf ab, daß sich die Restraint-Stressulcera bei Ratten eher mit den menschlichen Stressulcera vergleichen lassen als mit den peptischen Ulcerationen beim Menschen.

Guth und Kozbur (29) machten zunächst die Beobachtung, daß es unter Restraint-Stress zu einer Änderung der Mikrozirkulation und der Mastzellkonzentration in der Magenschleimhaut kommt. Weiterhin beobachteten sie ebenfalls Stressulcera. Ihr Versuch, durch Natriumbicarbonat die Magensäure zu neutralisieren, führte nur teilweise zur Verhinderung von Stressulcera. Die anderen oben beschriebenen Veränderungen blieben unbeeinflußt.

Die zitierten Untersuchungen, unter Einbeziehung unserer eigenen Ergebnisse, zeigen, daß die Entstehung von Stressulcera zwar an die Anwesenheit von HCL gebunden ist, daß aber ein Hyperacidität nicht ursächlich an der Stress-Ulcus-Entstehung ist. Die Ursache der protektiven Wirkung von Vitamin A ist nach unseren Untersuchungen nicht in einer Beeinflussung der HCL-Sekretion zu sehen.

Das Vitamin A, das in unserer durchschnittlichen Kost enthalten ist, liegt zu 2/3 als Carotine und zu 1/3 als Vitamin A vor, letzereres vornehmlich als Ester (Wiss. Tab. Geigy). Die Ester werden im Duodenum hydrolysiert und in der Darmwand vorwiegend mit Palmitinsäure wiederum verestert. Die Carotine werden in der Darmwand des Duodenums und oberen

Jejunums zu Vitamin A abgebaut. Der Weitertransport der Ester geschieht in der Lymphe und danach im Serum Die Cartotine werden im Gegensatz von Vitamin A nicht im Organismus gespeichert. Über Konzentrationen im Blut oder bestimmten Speicherorganen können deshalb keine Angaben gemacht werden. Über die Serumkonzentrationen von Vitamin A bei gesunden Personen liegen in der Literatur verschiedene Angaben vor. Kasper (44) ermittelte für Männer eine Konzentration von 52.7 µg/100 ml und für Frauen von 50.5 µg/100 ml. Nach Kahan (38) reicht die physiologische Breite von 30.9-127.5 µg/100 ml. Bernbacher (7) dagegen gibt als normale Vitamin--Konzentration die folgenden Werte an: Männer 84 µg/100 ml und Frauen 72 µg/100 ml.

Im Serum erfolgt der Transport von Vitamin A mit Hilfe eins spezifischen Lipoproteins (44). Dieses retinolbindende Protein (RBP) bildet selbst einen Komplex mi Präalbumin (PA).

Gespeichert wird das Vitamin A in der Leber in Form von Estern. Über das, was als normaler Lebergehalt anzusehen ist, schwanken die Angaben in der Literatur noch weiter als dies bereits in bezug auf die Serumkonzentrationen festzustellen war. Die Angaben über einen normalen Gehalt an Vitamin A reichen von 12 µg/g Leber bis zu 300 µg/g und mehr (39, 54, Wiss. Tab. Geigy).

Aufgrund der Arbeiten von De Luca und Wolf (12, 13) kann heute als gesichert gelten, daß Vitamin A eine zentrale Bedeutung in der Aufrechterhaltung der Integrität der schleimbildenden Zellen des Gastrointestinaltrakts hat. Als Modell für ihre Untersuchungen wählten sie das Colon der Ratte. Die Wahl fiel auf dieses Gewebe, da bekannt war, daß die Mucosa durch Vitaminmangel angegriffen wird. Im Gegensatz zu anderen Geweben, wo es unter Mangelbedingungen an Vitamin A zu einer Keratinisierung kommt, zeigt die intestinale Mucosa lediglich eine Degeneration und keine Änderungen in der Differenzierung.

Ihre Untersuchungen ergaben, daß lediglich die Glycoproteinsynthese, die an den membrangebunden Polyribosomen im rauhen endoplasmatischen Retikulum stattfindet, durch Vitamin-A-Mangel beeinträchtigt wird.

Abgesehen von der Degeneration der schleimbildenden Zellen bleiben die Mucosazellen unter Vitamin-A-Mangel biochemisch und histologisch normal. Die Autoren schlußfolgern, daß Vitamin A an der Translationsphase der Bioproteinsynthese beteiligt ist. Ob jedoch die Schädigung unter Mangelbedingungen an der t-RNS oder an Enzymen, die die Aminosäuren aktivieren, erfolgt, kann vorerst jedoch nur vermutet werden. Wolf und Varandani (88) stellten in ihren In-Vitro-Versuchen an Rattenkolon fest, daß unter Vitamin-A-Mangel die Synthese sulfatierter Mucopolysaccharide (MPS) eingeschränkt ist. Sie stellten die Hypothese auf, daß Vitamin A eine hormonähnliche Funktion bei der Bildung der Mucopolysaccharide hat.

Dem widersprechen zwar Pasternak und Thomas (58), insbesondere da sie keinen Einfluß von Vitamin A auf die Synthese sulfatierter MPS festzustellen meinten. Allerdings kamen auch sie zu der vorsichtig formulierten Bestätigung, daß Vitamin-A-Mangel in irgendeiner Weise zu Bedingungen führt, die für den Zusammenbruch und gesteigerten Umbau bestimtmer Zellbestandteile verantwortlich sind.

Nachdem man in experimentellen Arbeiten festgestellt hatte, daß für die Verhinderung von Stress ulcera die Integrität schleimbildender Zellen des Gastrointestinaltrakts von großer Wichtigkeit ist, und daß diese wiederum vom Vitamin-A-Gehalt des gestressten Organismus abhängt, war es nur logisch, diese Verhältnisse in klinischen und tierexperimentellen Studien zu untersuchen. Chernov (9, 10) bestimmte als erster die Serumkonzentration an Vitamin A bei Schwerverletzten und ging der Frage nach, ob die prophylaktische Gabe von Vitamin A die Entstehung von Stress ulcera verhindern könnte. Er stellte fest, daß vier von 22 mit Vitamin A behandelten

Patienten jedoch 19 von 30 unbehandelten Patienten im Stress Ulcera entwickelten. Diese Ergebnisse sind allerdings nur eingeschränkt verwendbar. Denn sein Patientengut war zu inhomogen (Verbrennungspatienten, Polytransmatisierte und postoperative Fälle) und außerdem verwandte er wasserlösliches Vitamin A. Kasper (41) stellte jedoch fest, daß intravenös appliziertes im Wasser gelöstes Vitamin A nicht zur Bedarfsdeckung beiträgt.

Inthorn et al. (34) wählten zur Provokation von Stressulcera einen Hypoxiestress, Moritz et al (56) arbeiteten ebenfalls mit Ratten. Sie untersuchten jedoch endotoxin-induzierte Stressulcera. Beide Autorengruppen kamen zu dem Ergebnis, daß eine Vorbehandlung mit Vitamin A in hoher Dosierung eine verminderte Ulcushäufigkeit bewirkt. Allerdings registrierte Moritz trotz hoher Dosen an Vitamin A pathologisch niedrige Serumkonzentrationen. Stattdessen war der Vitamin-A-Gehalt der Magenwand in der behandelten Gruppe viermal höher als in der Placebogruppe. Vermutlich ist es auf eine erheblich zu niedrige Dosierung an Vitamin A zurückzuführen, daß Rasche und Butterfield (61) diese Ergebnisse nicht bestätigen konnten. Sie gaben ihren Ratten lediglich 10.000 IE Vitamin A - im Gegensatz von bis zu 400.000 IE Vitamin A bei Moritz (56) - und stellten bei ihren restraint-stress-Ratten keinen Unterschied in der Häufigkeit von Stressulcern fest. Michaelis und Dietrich (55) konnten zeigen, daß bereits 25.000 IE Vitamin A bei der Ratte einen ulcusveränderten Effekt ausüben.

Rüppell (69, 70) untersuchte ein grob selektiertes Patientengut von polytraumatisierten und kurzfristig mehrfach operierten Patienten. Dazu zählten Patienten mit multiblen Traumen, Schädel-Hirn-Läsionen, Thoraxtraumen, stumpfe Bauchtraumen, Weichteilläsionen und multiple Frakturen. Ebenso dazugerechnet wurden chirurgische Intensivfälle sowie Verbrennungspatienten. Ein Teil der Patienten erhielt 400.000 IE Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung. Bei dieser Patientengruppe wurden nur noch 11 % Stressulcera beobachtet, während in der Kontrollgruppe 24 % Stressulcera festzustellen waren.

Um die skizzierten, sehr widersprüchlichen Ergebnisse betreffend die Vitamin-A-Wirkung am Magen-Darm-Trakt näher zu untersuchen, wurden in dieser Arbeit in einem Patientenkollektiv, das einem standardisierten Stress (Dickdarmoperation) unterzogen war, die im Vitamin-A-Stoffwechsel relevanten biochemischen Parameter auf ihre Veränderungen überprüft.

In unserem Kollektiv von neun Patienten ohne prophylaktische Vitami-A-Gaben (im folgenden Gruppe A) fanden wir eine praeoperative Ausgangskonzentration von durchschnittlich 16,5 µg/100 ml. Postoperativ wurde ein Konzentrationsabfall auf minimal 8,7 µg/100 ml am zweiten und dritten postoperativen Tag beobachtet.

Auch Kasper und Mitarbeiter (42, 43) fanden in einem allerdings etwas inhomogenen Kollektiv von Frischoperierten, Polytraumatisierten, Schädel-Hirn-Verletzten bzw. -operierten und gynäkologisch operierten Patienten einen deutlichen Konzentrationsabfall, wobei lediglich die absoluten Werte deutlich höher lagen als bei uns. Kasper stellte praeoperativ eine Vitamin-A-Serumkonzentration von 45,2 µg/100 ml fest (30). Unsere Ergebnisse sind hier eher mit denen von K. A. Meyer und Mitarbeiter vergleichbar (54). Meyer verglich den Vitamin-A-Gehalt im Blut und in der Leber bei Patienten mit Eingriffen am oberen Gastrointestinaltrakt. Seine mittleren Serumkonzentrationen lagen zwischen 15 µg/100 ml und 24 µg/100 ml. Möglicherweise könnten diese Unterschiede in der absoluten Höhe auch in einer unterschiedlichen Lagerung der Proben und einer anderen Bestimmungsmethode begründet sein. So verwendete Kasper eine Makromethode, basierend auf der Carr-Price-Reaktion (43), während wir eine fluorometrische Mikromethode, beschrieben von Brubacher und Vuilleumier (7), anwandten.

In unserem Kollektiv von neun Patienten mit prophylaktischer Gabe von 100.000 IE Vitamin-A-Palmitat täglich (im folgenden als Gruppe B bezeichnet) konnten wir keinen Einfluß dieser Vitamingabe auf die Serumspiegel beobachten. Auch hier lagen die Konzentrationen praeoperativ durchschnittlich bei 10.8 µg/100 ml und postoperativ zwischen 8.4 µg/100 ml und 10.8 µg/100 ml.

Aufgrund der Arbeiten von D. S. Goodman (24), Kanai et al (40), Peterson und Berggard (59) sowie einer Vielzahl weiterer Autoren (43, 62, 63, 79-81) ist es heute erwiesen, daß das im Plasma zirkulierende Vitamin A an die Transporteiweiße retinolbindendes Protein (RBP) und Präalbumin (PA) gebunden ist. Um die Folgen von Vitamin-A-Mangel beurteilen zu können, ist es daher zwingend erforderlich, den Transport vom Speicherorgan Leber zu den Erfolgsorganen und damit die Transporteiweiße RBP und PA zu untersuchen.

Im Serum finden sich zwei Formen von RBP (40, 59, 62, 86). Kanai und Mitarbeiter sprechen von holo-RBP und von apo-RBP (40). Er definiert holo-RBP als ein Lipoprotein, da es einen Komplex aus einem Lipidalkohol (Retinol) und einem Protein (RBP) darstellt.

Die retinolfreie Form bezeichnet er als apo-RBP. Im Serum liegen holo-RBP und apo-RBP im Verhältnis 4:1 vor (40). Peterson et al (59) und Vahlquist et al (86) sprechen ebenfalls von zwei RBP-Formen. Ihre freie Form entspricht dem apo-RBP Kanais. Als gebundenes RBP bezeichnen sie jedoch den Komplex aus RBP und Präalbumin (PA). Diesen Komplex beschreibt Kanai ebenfalls, bezeichnet ihn jedoch nicht gesondert. Gemeinsam stellt sich den oben zitierten Autoren sowie auch Goodman (24) der Retinol-Transport im Plasma als ein Zusammenspiel von Retinol mit RBP als auch von RBP mit PA dar.

Die Autoren geben unabhängig voneinander für RBP ein Molekulargewicht von 21.000 an.

Kanai (40) und Goodman (24) geben die Serumkonzentration von apo-RBP übereinstimmend mit 3-4 mg/100 ml an. Peterson (59) bezeichnet als normal einen Wert von 4,6 mg/100 ml. In dem bereits oben beschriebenen Krankengut fand Kasper (42, 43) bei abdominal hysterektomierten Frauen praeoperativ eine Serumkonzentration von RBP von 6,1 mg/100 ml.

Präalbumin, das in einem 1:1 molaren Komplex mit RBP vorliegt, hat einen Molekulargewicht von annähernd 49.000 (63). Die Serumkonzentration wird mit 143 mg % angegeben (79). Die Arbeiten von Raz (63), Kanai (40) und von Goodmann (24) haben gezeigt, daß das L-Thyroxinbindende Präalbumin mit dem PA identisch ist, das mit RBP einen Komplex bildet. Die Wechselwirkung von PA mit L-Thyroxin ist mit der von RBP mit Retinol vergleichbar.

Hohe Harnsäurekonzentrationen sind in der Lage, den RBP-PA-- Komplex zu zerstören und die Affinität von PA zu Thyroxin zu verringern, sind jedoch nicht in der Lage, den Komplex RBP-Retinol zu stören (58).

Wahrscheinlich darf mit Recht geschlossen werden, daß Präalbumin einerseits die Aufgabe hat, die glomeruläre Filtration von RBP zu verhindern und zum anderen den RBP-- Retinol-Komplex zu stabilisieren (63).

Smith et al (79, 80) untersuchten bei Kindern mit Kwashiorkor, Marasmus und marasmischem Kwashiorkor die Serumkonzentrationen von Vitamin A, RBP und PA unter Eiweiß-Kalorien Mangelernährung (PCM). Dabei zeigte sich, daß RBP und PA unter Mangelbedingung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe deutlich niedrige Serumkonzentrationen hatten. Parallel dazu war auch Vitamin A im Serum erniedrigt. Eine alleinige Behandlung mit einer eiweißreichen hochkalorischen Ernährung, jedoch ohne zusätzliche Substitution von Vitamin A führte zu einem hochsignifikanten Anstieg von Vitamin A, RBP und PA.

Die Autoren schlossen daraus, daß niedrige Vitamin-A-Serumkonzentrationen keinen Vitaminmangel per se darstellen, sondern eine funktionelle Schädigung der Vitaminfreisetzung aus der Leber bedeutet.

In unserem ausgewählten Patientengut haben wir beide Transporteiweiße, RBP und PA, praeoperativ und vier Tage postoperativ bestimmt. In der Gruppe A fanden wir für RBP praeoperativ einen Wert von 5.89 mg % und für PA von 20.9 mg %. Dieser Wert differiert erheblich von dem von uns gefundenen Wert. Im Gegensatz hat dazu Kasper (43) in seinem bereits oben beschriebenen Krankengut diese Parameter in vergleichbarer Weise nur bei abdominal hysterektomierten Frauen bestimmt. Seine Werte gleichen mit 6.1 mg % für RBP und 25,9 mg % den unsrigen. Bedeutsam dürfte dabei sein, daß er die gleiche Bestimmungsmethode mit Hilfe von Partigen-Platten (Behringwerke Marburg) verwendete wie wir.

In Gruppe B - der Gruppe,.die postoperativ Vitamin-A-Palmitat erhielt, betrug der praeoperative Wert von RBP 4.75 mg % und von PA 19.9 mg %. Hinsichtlich der praeoperativen Ausgangssituation waren beide Gruppen identisch und ergaben entsprechend identische Ausgangskonzentrationen von RBP und PA.

Postoperativ kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Konzentrationsabfall von RBP und PA. Für RBP wurde in Gruppe A am zweiten postoperativen Tag der niedrigste Wert ermittelt (3,03 mg %) und in Gruppe B am dritten postoperativen Tag (2.35 mg %).

Kasper fand den niedrigsten Wert mit 2.6 mg % ebenfalls am zweiten postoperativen Tag.

Beim Präalbumin kann ebenfalls postoperativ in beiden Patientengruppen ein deutlicher Konzentrationsabfall beobachtet werden.

In Gruppe A ermittelten wir mit 9.4 mg % den niedrigsten Wert am vierten postoperativen Tag. Gruppe B zeigte mit 9.08 mg % bereits am dritten postoperativen Tag ihren niedrigsten Wert. Kasper gibt für PA am dritten postoperativen Tag eine Konzentration von 12.6 mg % an. Auch dieser Wert ist mit unserem Ergebnis vergleichbar. Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß unser standardisierter Stress zu einem signifikanten Konzentrationsabfall der Transporteiweiße RBP und PA im Serum führt. Diese Beobachtung deckt sich mit vergleichbaren Untersuchungen von Kasper (43). Zusätzlich muß festgestellt werden, daß die prophylaktische Gabe von Vitamin-A-Palmitat auf diese Veränderungen keinen Einfluß hat.

Aufgrund von Literaturangaben und unseren eigenen Untersuchungen können folgende Aussagen gemacht werden.

1. Eine gesunde Leber enthält bis zu 2.200 IE Vitamin A pro Gramm Leber (85). Dieser Vorrat genügt, um den Bedarf von mindestens 50-70 Tagen zu decken (85). Andere Autoren sprechen sogar von einem ganzen Jahr (Wiss. Tab. Geigy).

2. Die Serumspiegel von Vitamin A, RBP und PA sinken im Stress ab.

3. Intramuskulär verabreichtes Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung führt zu keiner Erhöhung der Serumkonzentrationen.

Es stellt sich nun die Frge, was die Ursache dieser biochemischen Veränderungen ist.

Zunächst muß der Abfall von Vitamin A, RBP und PA als Folge eines allgemeinen Katabolismus im Stress diskutiert werden.

Smith et al (81) konnten bei mangelernährten Kindern feststellen, daß eine protein- und kalorienreiche Ernährung ohne

spezielle Substitution einzelner Faktoren zu einem Serumkonzentrationsanstieg von Vitamin A, RBP und PA führt. Chernov (10) beobachtete ebenfalls unter einer proteinreichen Diät eine Normalisierung der Vitamin-A-Konzentrationen im Serum. In einer anderen Untersuchung (9) stellte er fest, daß die Ergänzung von Vitamin-A-Gaben durch eine proteinreiche Ernährung zu einer schnelleren Normalisierung der Serumspiegel dieses Vitamins führte.

Aus diesen Untersuchungen könnte die Forderung abgeleitet werden, daß die prophylaktische Gabe von Vitamin A durch eine proteinreiche Ernährung unterstützt werden muß!

Die zweite mögliche Ursache, die diskutiert werden muß, ist ein Verlust der Fähigkeit zur Eiweißbindung von Vitamin A im Stress. Entweder als Folge einer qualitativen Änderung der Trägerproteine oder als Folge ihrer quantitativen Verminderung.

Für eine qualitative Änderung von RBP und PA fanden wir in der Literatur keine Hinweise. Von wesentlicher Bedeutung erscheint uns die qualitative Verminderung der Trägerproteine. Aufgrund der nachgewiesenen, spezifischen Schlüssel-Schloß-Beziehung von Retinol und RBP einerseits und RBP und PA andererseits muß eine direkte Abhängigkeit der Vitamin-A-Spiegel von den Serumkonzentrationen beider Trägerproteine angenommen werden. Smith et al (79, 81) stellten in ihren Untersuchungen an Kindern mit PCM fest, daß eine alleinige Steigerung des Eiweiß- und Kalorienangebots ohne zusätzliche Substitution von Vitamin A nicht nur zu einer Erhöhung des RBP- und PA-Spiegels im Serum führte, sondern auch zu einem Anstieg von Vitamin A.

In diesem Zusammenhang muß auch die Arbeit von J. C. Smith (82) zitiert werden, daß Zink sowohl zur Mobilisierung von Vitamin A aus der Leber als auch zur Aufrechterhaltung normaler Serumspiegel notwendig ist. Eine Beobachtung allerdings, zu der in der Literatur keine weiteren Hinweise gefunden wurden.

Nicht zuletzt muß auch die Applikationsform von Vitamin A diskutiert werden: Kann parenteral appliziertes Vitamin A überhaupt zur Bedarfsdeckung beitragen? Und wenn ja, ist nur eine intravenöse oder nur eine intramuskuläre Applikation möglich?

Kasper (41) hat Ratten mit Hilfe eines Lösungsvermittlers in Wasser gelöstes Vitamin A intravenös injiziert. Dabei konnte er weder in der Leber noch in anderen Organen (Milz, Niere, Skelettmuskulatur, epididymales Fettgewebe) eine Speicherung feststellen. Der Autor vermutet, daß in dieser Form appliziertes Vitamin A sich nicht wie enteral resorbiertes Vitamin an die Trägerproteine anlagert und deshalb eine Einlagerung im physiologischen Depotorgan unterbleibt.

Für die von uns gewählte Form von Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung spricht die Untersuchung von Ames (1), der feststellte, daß bei i. m. Applikation die Emulgierung gerade von Vitamin-A-Palmitat die biologische Wirkung erhöht. Moritz und Mitarbeiter (56) erzielten zwar wie wir durch die intrasmuskuläre Applikation von Vitamin A keinen Anstieg der Plasmakonzentration. Stattdessen kam es jedoch zu einer signifikanten Steigerung der Vitamin-A-Konzentration in der Magenwand, worauf sie, wahrscheinlich mit Recht, den protektiven Effekt zurückführen.

Man nimmt an, daß die Reste der N-Acetylneuraminsäure (NANA) den viskösen Schleimcharakter der Glycoproteine des Magenschleims bedingen (15). Es ist bekannt, daß die NANA-Reste den Angriff proteolytischer Enzyme am Polypeptidanteil des Schleimmoleküls behindern (27) und daß die Viskosität des Schleims direkt von der Zahl der NANA-Reste abhängig ist (27). W. Domschke und Mitarbeiter stellten fest, daß mit zunehmender gastraler Säuresekretion auch die Produktion NANA-haltiger Schleimsubstanzen ansteigt (15). Aus den gleichen Magensaftfraktionen, aus denen BAO und PAO bestimmt wurden, haben wir auch die freie NANA bestimmt. Wie bereits aus den graphischen Darstellungen im Ergebnisteil dieser Arbeit ersichtlich ist, kommt es bei unserem Patientengut in beiden praeoperativ ja vergleichbaren Gruppen nach Stimulation mit Pentagastrin zum Absinken der NANA-Konzentrationen. Am dritten und vierten postoperativen Tag sind in Gruppe A (ohne Vitamin A) die Nüchternwerte sichtbar höher als die Werte nach Stimulation, während in Gruppe B (mit Vitamin A) auch unter Nüchternbedingungen schon niedrigere NANA-Konzentrationen beobachtet werden.

Die Ergebnisse von Domschke (15) können deswegen von uns in zweifacher Hinsicht nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zu seinen Ergebnissen führt die Stimulation bei uns schon praeoperativ nicht zu einem Anstieg sondern eher zu einem Absinken der NANA. Der gleiche Effekt ist zumindest im unbehandelten Kollektiv auch postoperativ vorhanden, so daß man sagen kann, daß der Stress keinen Einfluß auf die NANA-Produktion hat. Sofern man überhaupt eine Beziehung zwischen Säuresekretion und NANA-Sekretion aufstellen kann nur die, die besagt, daß im Stress keine Änderung der Säureproduktion und keine Änderung der NANA-Produktion erfolgt.

Unsere Ergebnisse lassen allenfalls den Schluß zu, daß unter Gabe von Vitamin A im Stress die NANA-Sekretion unter Nüchternbedingungen, anders als eigentlich erwartet, im Vergleich mit unbehandelten Patienten eher erniedrigt ist.

5.0 Zusammenfassung

Diese Arbeit sollte durch Untersuchung des Vitamin-A-Stoffwechsels und -transportes die Frage klären, inwieweit Vitamin A eine prophylaktische Wirkung in der Verhinderung des Stressulcus hat.

Ausgangspunkt waren die Untersuchungen von Chernov et al (9, 10) und Rüppell (69, 70). So stellte Rüppell zwei vergleichbare Patientenkollektive gegenüber, wovon das eine prophylaktisch Vitamin A erhielt und das andere nicht. Er konnte eindeutig beweisen, daß Vitamin A die Stressulcushäufigkeit senkt. Die Versuchsanordnung konnte jedoch keine Erklärung über die zugrundeliegenden patho-physiologischen Mechanismen liefern.

Es war daher naheliegend, den Stoffwechsel und den Transportweg von Vitamin A sowie seiner Trägerproteine RBP und PA unter standardisierten Bedingungen zu verfolgen und die Serumkonzentrationen zu bestimmen. Ergänzend dazu wurde noch der Magensaft der Patienten quantitativ und qualitativ untersucht sowie die NANA als prosthetische Gruppe der Glycoproteide des Magenschleims.

Es fanden sich dabei im wesentlichen folgende Ergebnisse:

1. Eine gesteigerte Produktion von Salzsäure oder Magensaft konnte in beiden Kollektiven dickdarmoperierter Patienten postoperativ nicht festgestellt werden.

2. Die parenterale Applikation von Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung hat keinen Einfluß auf die postoperative Sekretion nüchterner und stimulierter Salzsäure.

3. Die parenterale Gabe von Vitamin A führt zu keiner Änderung der Serumspiegel von Vitamin A bei dickdarmoperierten Patienten in der postoperativen Phase.

4. Postoperativ kommt es unabhängig von der erfolgten oder nicht erfolgten Gabe von Vitamin A zu einem signifikanten Absinken der Serumspiegel von RBP und PA innerhalb des Beobachtungszeitraums bis zum vierten postoperativen Tag.

5. Die Verabfolgung von Vitamin A hat keinen Einfluß auf die Synthese von N-Acetylneuraminsäure als prosthetischer Gruppe der Glycoproteide des Magensaftes im Beobachtungszeitraum und unter Stressbedingungen. Unter Stimulation der Säureproduktion kommt es zu keinem Anstieg der NANA.

Das Problem der Stressulcusprophylaxe und der protektiven Funktion der NANA-Synthese muß unter dem Aspekt des Eiweißkatabolismus und damit zusammenhängend in einer ausreichenden und vollständigen parenteralen Ernährung gesehen werden.

Die Serumkonzentration und der Transport von Vitamin A im Serum stehen in einem untrennbaren Zusammenhang mit seinen Transporteiweißen RBP und PA. Diese wiederum sind ihrerseits von einer eiweißreichen Ernährung abhängig.

Weitere Aufschlüsse hinsichtlich des Stoffwechsels und Transports von Vitamin A könnten, basierend auf den Untersuchungen von Moritz und Mitarbeiter (56), gastroskopische Biopsien und Bestimmungen des Vitamin-A-Gehaltes in der Magenwand geben. Moritz stellte an Ratten eine verminderte Ulcushäufigkeit unter hochdosierter Vitamin-A-Therapie fest. Während sowohl Plasmaspiegel als auch Leberparenchymgehalt in der behandelten Gruppe keine signifikanten Änderungen zeigten, war der Vitamin-A-Gehalt in der Magenwand auf etwa das Vierfache der Placebogruppe erhöht.

Patienten Nr.	Name	Krankheit	Operation
1	Fr. Le	Sigma-Ca	Sigmaresektion, Coecalfistel
2	Fr. Im	Rectum-Ca	abdominale-sacrale Rectum-amputation
3	Fr. Wi	polypöses Quer-colon-Ca	Quercolonresektion, Coecal-fistel
4	H. Me	Rectum-Ca	abdomino-sacrale Rectum-amputation
5	H. Mo	Rectum-Ca	abdomino-sacrale Rectum-amputation
6	H. Br	Sigma-Tu,benigne	End zu-End-Anastomose
7	H. Ja	Traktionsdiver-tikel linkes Querkolon	Abtragung des Divertikels
8	Fr. Si	Ovarial-Ca	abdominale Totalextirpation
9	Fr. Ko	Rectum-Ca	abdomino-sacrale Rectum-amputation
10	Fr. Sc	Colondescen-dens-Ca	Hemikolektomie, Coecal-fistel
11	Fr. Hi	Sigma-Polyp	abdomino-sacrale Rectum-amputation
12	H. Ko	Pankreaspseudo-cyste	Innere Drainage, Jejunum-schlinge nach Roux
13	Fr. Pa	Sigma-Ca	Sigma-resektion, Anus praeter
14	Fr. Be	Colon-Ca	Hemikolektomie
15	H. Wi	Querkolon-Ca	Ileotransversotomie, Hemikol-ektomie
16	H. Vo	Rectum-Ca	abdomino-sacrale Rectum-amputation

Tabelle 0: Aufstellung der untersuchten Patienten, ihre Krankheiten und Operationen

Patienten-Nr.		Basal						Stimuliert					
		P		3		4		P		3		4	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	9	1.71	1.02	2.37	1.22	1.8	1.03	0.7	0.88	1.47	0.94	1.0	1.04
2	10	2.9	2.19	1.58	1.56	1.63	1.52	1.18	1.79	1.07	1.34	1.18	1.34
3	11	3.7	1.38	-	1.9	-	1.97	3.24	1.25	2.18	1.4	-	1.27
4	12	1.95	2.1	1.83	1.75	2.13	1.49	1.078	1.21	1.197	1.26	1.234	1.13
5	13	1.47	0.895	-	1.108	1.49	0.987	0.944	0.847	0.947	1.054	1.044	0.9
6	14	1.373	1.47	1.21	1.116	1.14	1.23	0.866	0.984	1.041	0.958	0.94	-
7	15	1.33	1.367	1.16	1.2	1.06	1.187	0.88	0.9	0.92	0.847	0.84	0.878
8	16	1.16	1.475	1.22	1.39	1.895	1.51	0.96	0.93	1.088	0.96	1.25	1.09

Tabelle I : Vergleich der pH-Werte der einzelnen Magensaftfraktionen
A = Patienten ohne Vitamin A-Gabe
B = Patienten mit Vitamin-A-Gabe
Basal = unstimulierte Sekretion, Stimuliert = nach Gabe von Pentagastrin
P = praeoperativ, 3 = 3. postoperativer Tag, 4 = 4. postoperativer Tag

Patienten-Nr.		BAO						PAO					
		P		3		4		P		3		4	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	9	6.052	0.36	0.148	4.42	4.23	0.71	88.0	10.92	0.574	4.62	63.26	4.56
2	10	0.1	0.12	0.17	0.93	0.09	0.72	5.0	0.34	4.12	1.6	3.18	3.3
3	11	-	2.7	-	0.788	-	0.289	-	8.7	0.088	10.04	-	11.16
4	12	0.429	0.91	0.124	1.18	0.082	1.87	17.6	7.38	4.58	10.46	11.16	18.16
5	13	1.108	24.24	-	7.37	0.611	6.72	10.936	42.82	9.59	22.28	18.936	27.16
6	14	1.458	0.255	3.214	1.794	3.612	0.638	30.424	12.0	12.624	9.874	17.18	-
7	15	0.974	2.126	1.699	1.602	1.438	1.637	32.77	41.81	22.38	26.44	29.56	28.506
8	16	0.628	1.018	0.834	0.422	0.309	0.992	8.31	35.188	8.39	14.86	4.05	16.318

Tabelle II : Säuremengen der Magensafteinzelfraktionen
BAO = basale Säureproduktion in mval/h
PAO = Spitzensäureproduktion in mval/h
p = praeoperativ, 3 = 3. postoperativer Tag, 4 = 4. postoperativer Tag
Gruppe A, Nr. 1-8, erhielt kein Vitamin A
Gruppe B, Nr. 9-16, erhielt 100.000 IE Vitamin-A-Palmitat/die

Pat.Nr.	Tag 1	2	3	4	5	6	7	8
P	20	16,6	11.4	21.7	10.6	21.2	17.5	12.6
0	14.3	-	16.9	16.3	8.3	17.2	13.5	10.6
1	9.7	18.6	10.9	10.9	6.9	13. 5	11.2	8.6
2	8.9	8.3	10.6	8.3	7.4	10.6	7.7	7.2
3	10.6	5.2	-	6.9	9.2	10.0	10.3	8.9
4	11.4	-	10.3	5.2	10.0	9.2	13.2	7.2

Gruppe A

Gruppe B

Pat.Nr.	Tag 9	10	11	12	13	14	15	16
P	15.7	9.7	14.0	8.0	7.2	12.3	11.2	7.7
0	12.6	7.7	14.3	10.6	23.2	-	11.7	14.9
1	8.3	5.7	10.9	7.4	7.4	-	7.4	10.0
2	11.2	5.4	8.0	8.3	6.6	11.4	7.7	9.2
3	12.6	8.0	10.0	8.6	6.3	12.3	7.2	6.6
4	13.2	8.0	12.9	14.6	4.3	16.3	8.3	9.2

Tabelle III : Konzentration von Vitamin A im Serum
Angaben in µg/100 ml
1-16 = Nummer der Patienten
p = praeoperativ, 0 = Operationstag,
1-4 = postoperative Tage

Pat.Nr.	P	0	1	2	3	4
1	5.25	3.9	2.45	1.95	3.9	4.55
2	4.9	5.25	3.0	2.1	2.1	1.35
3	1.5	3.0	1.95	1.7	-	1.95
4	10.0	5.35	1.8	2.9	1.8	1.2
5	4.0	3.7	3.4	2.8	3.4	4.7
6	8.65	7.15	4.9	4.15	3.75	2.75
7	7.05	6.2	5.8	5.4	6.6	7.05
8	5.8	5.4	3.9	3.25	3.5	4.6

Tabelle IV : Retinol-Bindung-Protein
Gruppe A ohne Vitamin A
Konzentration im Serum in mg/100 ml

Pat.Nr.	P	0	1	2	3	4
9	4.0	1.15	2.9	2.25	2.25	2.9
10	3.9	1.75	2.3	1.45	1.45	1.2
11	4.65	3.6	4.9	1.45	1.25	1.45
12	2.25	1.95	1.45	1.45	1.45	2.25
13	3.05	3.35	2.25	2.0	2.5	2.5
14	5.25	-	-	3.5	3.5	5.8
15	5.15	3.4	2.9	2.25	1.2	0.9
16	9.75	6.8	4.8	5.2	5.2	3.7

Tabelle V : Retinol-Binding-Protein
Gruppe B erhielt 100.000 Vitamin-A-Palmitat
Konzentration im Serum in mg/100 ml

Pat.Nr.	P	0	1	2	3	4
1	25.7	3.0	4.2	3.0	15.5	4.2
2	29.5	29.5	13.5	10.5	4.7.	4.0
3	2.0	5.0	8.2	2.0	-	1.0
4	26.5	26.5	13.2	14.5	8.0	5.5
5	21.0	13.0	11.5	9.5	9.5	13.0
6	24.0	24.0	21.0	15.0	13.5	10.5
7	23.0	30.5	32.0	24.5	24.5	26.5
8	15.5	11.0	10.5	7.5	8.5	10.5

Tabelle VI : Präalbumin
Konzentration im Serum in mg/100 ml
Gruppe A

Pat.Nr.	P	0	1	2	3	4
9	23.7	13.0	15.5	7.6	5.75	5.75
10	16.7	15.5	17.4	11.25	11.7	11.25
11	22.3	18.0	39.2	9.6	8.5	5.75
12	19.0	19.0	17.0	10.5	7.2	7.0
13	12.0	12.0	8.0	12.0	8.0	9.0
14	14.5	-	-	10.5	10.5	19.2
15	18.0	10.5	7.5	7.5	6.5	5.5
16	3.30	22.0	22.0	16.0	14.5	10.5

Tabelle VII : Präalbumin
Konzentration im Serum in mg/100 ml
Gruppe B

	1	2	3	4	5	6	7	8
A		0.290	0.110	0.050	0.160	0.246	0.220	0.090
B		-	-	0.046	0.256	0.096	0.082	-
C		-	0.126	0.182	0.218	0.244	-	-
D		0.152	0.148	0.294	0.140	0.156	0.100	0.172
1		0.054	0.094	0.062	0.048	0.064	0.044	0.068
2	fehlt	0.114	-	0.104	0.038	0.042	0.020	0.016
3		0.090	-	0.090	0.038	0.020	0.008	0.022
4		0.112	0.160	0.010	0.046	0.028	0.004	0.006
5		0.130	-	0.070	0.112	-	0.020	0.020
6		0.012	-	0.078	0.070	0.034	0.008	0.016
7		0.094	-	0.100	0.126	-	0.030	0.034

Tabelle VIII: NANA-Konzentration im Magensaft
in µmol/ml
Gruppe A praeoperativ
horizontal = Patientennummer
vertikal = A - D = basale Sekretion
1 - 7 = Sekretion nach Stimulation

	1	2	3	4	5	6	7	8
A		0.160	-	0.150	-	0.362	0.034	0.086
B		0.134	-	-	-	0.232	0.078	0.140
C		0.048	-	-	-	0.212	0.040	0.052
D		0.052	-	0.292	-	0.208	-	0.036
1	fehlt	-	0.072	0.234	0.296	0.160	-	0.064
2		0.104	0.042	0.278	0.168	0.092	0.028	0.020
3		0.112	-	0.020	-	0.082	0.008	0.010
4		-	-	0.010	0.018	0.014	0.034	0.018
5		0.138	-	0.120	0.066	0.218	0.026	0.024
6		0.176	-	0.166	0.054	0.114	0.024	0.046
7		0.088	0.030	-	0.142	0.104	0.014	0.038

Tabelle IX: NANA-Konzentration im Magensaft
in µmol/ml
Gruppe A, 3. postoperativer Tag

	1	2	3	4	5	6	7	8
A		0.068		-		0.154	0.106	0.018
B		0.024		0.074	0.072	0.192	0.106	0.122
C		0.034		0.076	0.128	0.154	0.062	0.110
D		0.038		0.616	0.066	0.118	-	0.100
1	fehlt	0.044	nicht ver-wertbar	0.050	0.146	0.094	0.034	0.046
2		0.036		0.242	0.070	0.066	0.020	-
3		0.058		0.150	0.048	0.070	0.012	0.040
4		0.050		0.004	0.014	0.020	0.010	0.118
5		0.138		0.120	0.082	0.080	0.028	-
6		-.		0.136	0.020	0.076	0.018	-
7		0.060		0.090	0.078	0.198	0.036	-

Tabelle X: NANA-Konzentration im Magensaft
in µmol/ml
Gruppe A, 4. postoperativer Tag

	9	10	11	12	13	14	15	16
A	0.170	0.048	-	0.026	0.036	0.298	0.106	0.034
B	0.104	0.040	0.040	0.028	0.022	-	0.168	0.020
C	-	0.026	0.074	0.030	0.018	-	0.130	0.058
D	0.090	0.034	0.070	0.040	0.030	0.232	0.078	0.070
1	0.034	0.054	0.052	0.132	-	0.034	0.032	0.036
2	0.022	0.064	0.056	0.042	0.010	0.048	0.012	0.012
3	0.010	0.044	0.048	0.040	0.010	0.036	0.012	0.014
4	0.020	0.032	0.046	0.056	0.012	0.032	-	0.010
5	0.016	0.040	0.082	0.040	0.012	0.032	-	0.016
6	0.040	0.034	0.106	0.040	0.016	0.070	0.020	0.028
7	0.016	0.042	0.046	0.062	0.012	0.042	0.028	0.018

Tabelle XI: NANA-Konzentration im Magensaft
in µmol/ml
Gruppe B, praeoperativ

	9	10	11	12	13	14	15	16
A	0.034	0.188	0.032	0.092	-		0.158	0.040
B	0.048	0.100	0.078	0.048	0.050	0.004	0.226	0.104
C	0.050	0.086	0.054	0.042	0.050	0.004	0.140	0.086
D	0.060	0.074	0.030	0.050	0.046	0.004	0.112	-
1	0.068	0.078	0.030	0.060	0.030	0.004	0.070	0.064
2	0.076	0.064	0.082	0.074	0.016	0.008	0.032	0.052
3	0.082	0.098	0.048	0.130	0.018	0.046	0.026	0.048
4	0.080	0.064	0.116	0.066	0.018	0.004	0.002	0.006
5	0.076	0.070	0.122	0.060	0.016	0.060	0.020	0.092
6	0.060	0.062	0.040	0.022	0.076	0.064	0.024	0.108
7	-	0.060	-	0.040	0.020	0.042	0.016	0.108

Tabelle XII: NANA-Konzentration im Magensaft
in µmol/ml
Gruppe B, 3. postoperativer Tag

	9	10	11	12	13	14	15	16
A	0.018	-	-	0.044	0.088	0.176	0.132	0.062
B	-	0.070	-	0.040	0.074	0.020	0.104	0.030
C	-	0.058	-	0.038	0.058	-	-	0.024
D	0.024	0.062	-	0.036	0.052	-	0.194	0.030
1	0.010	0.092	0.040	0.040	0.036	-	0.064	0.072
2	-	0.064	0.028	0.042	0.030	-	0.028	0.084
3	0.044	0.096	0.086	0.040	0.032	-	0.028	0.046
4	0.056	0.080	0.118	0.034	0.024	-	0.016	0.006
5	0.056	0.054	0.118	0.066	0.024	-	0.030	0.130
6	-	0.080	0.102	0.042	0.018	-	0.024	0.108
7	0.076	0.074	0.100	0.050	0.032	-	0.022	0.154

Tabelle XIII: NANA-Konzentration im Magensaft
in µmol/ml
Gruppe B, 4. postoperativer Tag

Herrn Professor Dr. med. E. Kern, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg, danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. R. Zwirner bedanke ich mich für das Referat.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. V. Rüppell, der mir das Thema überließ und mich während der Bearbeitung unermüdlich unterstützte und betreute.

Herrn Dr. Dr. Kozlik und der Firma Pfrimmer, Erlangen, danke ich für die Konzentrationsbestimmungen von Vitamin A und NANA.

Herr L. Wiedemer beriet mich bei allen statistischen Fragen. Dafür danke ich ihm herzlich.

Frau von Steffens danke ich für ihre Mithilfe bei der Auswertung der Magensekretionsanalysen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. AMES, S. R. — Factors Affecting Absorption, Transport, and Storage of Vitamin A. Amer J. of Clin Nutr, Vol 22, Nr. 7, 1969, p 934-935

2. BERSTAD, A., MYREN, J. — Effect of gradual doses of pentagastrin in patients with and without gastritis. Gut, 11, 1970, S. 299

3. BONDI, A., DROR, Y., NIR, J., BRUCKENTAL, I. ASCARELLI, I. — Effect of Vit A deficiency on some Enzymes involved in protein and Vit A metabolism. Nutr. Metabol, 15, 1973, S. 246

4. BONFILS, S., ROSSI, G., LIEFOOGHE, G., LAMBLING, A. — Les ulcérations gastriques de contrainte du rat blanc. Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 3, 1958 p. 703-704

5. BRODIE, D. A. — Stress ulcer as an Experimental model of peptic ulcer disease. La peptic Ulcer ed by Pfeiffer, C. J. Munksgaard Copenhagen, 1971, p. 71-73

6. BROOKS, M. AGOSTI, A. BERTACCACINI, G., GROSSMANN, M. — Inhibition of gastric Acid secretion in man by peptide analogues of cholecystokinin. New England Journal of medicine, 282, 1970, S. 535

7. BRUBACHER, G. and VUILLEUMIER, J. P. — A. Vitamin A. Curtius-Roth, 62, S. 935-982

8. CAVALLI-SFORZA, L. — Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. G. Fischer-Verlag, Stuttgart, 1974

9. CHERNOV, M. S., HALE, H. W., WOOD, MacDonald — Prevention of Stress ulcers. Am Jour of Surgery,122, 1971, 674-677

10. CHERNOV, M., COOK, F. B. MacDONALD, WOOD, HALE, H.-W. — Stress ulcer: A preventable disease. J. of Trauma 12, 1969, S. 831

11. CURLING: T. B. — On akute Ulceration of the Duodenum in Cases of Burn; Medico-chirurgical transactions, 25, 1842, S. 260

12. DE LUCA, L., LITTLE, E. P., WOLF, G. — Vit. A and Protein Synthesis by Rat Intestinal Mucosa; J. Biol. Chem. 244, Nr. 3, 1969, 701

13. DE LUCA, L., WOLF, G. — Vitamin A and Protein Synthesis in mucuos membranes; Amer J Clin Nutr 22, 1969, 1050-1062

14. DINGLE, J. T., FELL, H. B., GOODMAN, D. S. — The effect of retinol and of retinol-binding-protein on embryonic skeletal tissue in organ culture; J. Cell Sci 11, 1972, 393-402

15. DOMSCHKE, W., DOMSCHKE, S., CLASSEN, M., DEMLING L. — Bedeutung der N-Acetylneuraminsäure im Magensaft - ein therapeutischer Aspekt; Aus d. Med. Klinik u. Poliklinik d. Uni Erlangen-Nürnberg (Dir. Prof. Dr.. L. Demling)

16. ELSTNER, K., DEMLING, L. — Der Kranke Magen; Urban & Schwarzenberg, 1970, p 24-35

17. FENNER, A. — Vagotomy and pyloroplasty in the treatment of acute gastroduodenal stress ulcer with massive bleeding; Helv. Chir. Acta 39, 1972, p 891-895

18. FISCHER, R. P., M. D., JELENSF, Ph. D. S., M. D.; FULTON, R. L. — The Maintanance of gastric mucosal barrier during the early erosive gastritis component of stress ulceration; Surgery, Vol 80, Nr. 1, 1976, 40-46

19. GANGULY, J., KRINSKY, N. I. — Absence of Relationship between Vit A Alcohol levels in Plasma and in Liver of Rats; Biochem J. 54, 1953, 177-181

20. GANGULY, J. — Absorption of Vitamin A; Amer J of Clin Nutr Vol 22, Nr. 7, 1969, p 923-933

21. GLAESSER, K., WITTGENSTEIN, H. — Neue Funktionsprüfung d. Magens; Klin. Woche, 35, 1923, S. 1650

22. GOLDMANN, H., ROSOFF, C. B. — Pathogenesis of acute gastric stress ulcers; Amer. J. Path. 52, 1968, p 227-244

23. GOODMANN, A. A., OSBORNE, M. — An Experimental Model and Clinical Definition of Stress Ulceration; Surgery, Gynecology and Obstetrics, 134, 1972, 563

24. GOODMAN, D. S. — Retinol Transport in Human Plasma; Amer J Cli Nutr, 22 Nr. 7, 1969, 911-912

25. GOODMANN, D. S., LESLIE, R. B. — Fluorescence studies of Human Plasma Retinol-binding-Protein and of the Retinol-Binding-Protein-prealbumin complex; Biochim Biophys Acta 260, 1972, 670-678

26. GORDON; M. J., SKILLMANN, J. J., ZERVAS, N. T., SILEN, W. — Divergent Nature of gastric Mucosal Permeability and gastric Acid Secretion in sick Patients with General surgical and Neurosurgical Disease; Ann Surg. Sept. 1973, p. 285-294

27. GOTTSCHALK, A. — Correlation between composition, structure, shape, and function of a salivary mucoprotein; Nature 186, 1960, p. 949

28. GUTH, P. H., KOZBUR, X. — Pathogenesis of Gastric Microcirculatory and Mast Cell Changes in Restraint Stress; Amer J. dig Diseases. 13, Nr. 6, 1968, 530-535

29. GUTH, P., KOZBUR, X. — Microcirculatory and mast cell changes in restraint stress role of gastric acid; Amer J. Dig. Dis Vol 14, Nr. 2, 1969, p 113-117

30. HANSEN; L. G., WARWICK, W. J. — A fluorometric Micromethod for serum Vit A a E; Technical Bulletin of the Registry of Medical Technologists, Vol 39, Nr. 3, 1969, S. 70

31. HART, W. — Die Funktionsprüfung der Magensekretion aus chirurgischer Sicht; Med. Klin. 64, 1969, S. 231

32. HELLER, J., HORWITZ, J. — Conformational Changes following Interaction between Retinol isomers and human-binding Protein and between the RBP and PA; J. of Biol. Chem., Nr. 18, 1973, S. 6308

33. HUTCHER, N. SILVERBERG, S., LEE, H. M. — The effect of Vit A on the Formation of steroid induced gastric ulcers; Surg. Forum, 22, 1971, S. 322

34. INTHORN, D., ZUMTOBEL, V., SCHILDBERG, F. W., ERMANN, G. — Zur Prophylaxe akuter Schleimhauterosionen im Rattenmagen mit Vit A; Langenbecks Archiv Chir Suppl Forum 1975

35. INTHORN, D.; ZUMTOBEL, V., SCHILDBERG, F. W., ERMANN, G. — Tierexperimentelle Untersuchungen zur Prophylaxe akuter Magenschleimhauterosionen mit Vit A; Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Forum 1975, S. 287

36. JAARSVELD van, P.P., EDELHOCH, H., GOODMAN, D. S., ROBBINS, J. — The interaction of human plasma Retinol-binding Protein with Prealbumin; J. Biol Chem 248, 1973, 4698-4705

37. KAESS, H., RAPP, W. — Erkrankungen des Magens aus Innere Medizin Band II, G. Schettler; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1972, p 280-289

38. KAHAN, J. — Automated Fluorometric Assay of Serum Vitamin A; Internat J. Vit Nutr. Res 43, 1973, p 127-141

39. KALBE, I., LÜBECK, I. — Über den Vitamin A- und E-Spiegel im Blut und in der Leber bei chronischen Nieren- und Herzerkrankungen; Zeitschrift f. Vit.Forsch. B36, 1966, p 16-24

40. KANAI, M., RAZ, A., GOODMAN, D. S. — Retinol-binding-Protein: The Transport Protein for Vit A in Human Plasma; J. Clin. Invest, 47, 1968, S. 2025

41. KASPER, H. — Untersuchungen nach Intravenöser Injektion von Vitamin-A-Palmitat: II Bei der Ratte: Internat Z. Vit. Forschung 39, 1969, 18-22

42. KASPER, H., BRODERSEN, M., SCHEDEL, R. — Zur Frage der Beziehung zwischen Genese des Stressulcus u. der Konzentration an Vit A und Retinol bindenden Protein im Serum: Z. Gastroent. 12, 1974, 414

43. KASPER; H. BRODERSEN, M., SCHEDEL, R. — Concentration of Vitamin A, Retinol-Binding Protein and prealbumin in Serum in Response to Stress; Acta Hepato-Gastroenterol, 22, 1975, 403-408

44. KASPER, H., HOSPACH, R. — Der diagnostische Wert der Vit. A und Carotin-Bestimmung im Serum bei Maldigestion DMW 99, 1974, 198. 200

45. LICK, R. F. — Die Physiologische Bedeutung von Gastrin; Med. Klin. 64, 1969, S. 234

46. LORENZ, W., FEIFEL, G. — Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese des Stress und Steroidulkus; DMW, 95, 1907, 1847

47. LORENZ, W., PFLEGER, K. — Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen; Klinische Wochenschrift, 46. Jhrg., 1968, 57

48. MANVILLE IA — The interrelationsship of Vit A and glucuronic acid in mucine metabolism; Science 85: 44, 1937

49. McCOLLUM, EV, DAVIS, M. — The necessity of certain lipids in diet during growth; J. Biol Chem 15, 167, 1913

50. MENGUY, R. — Effects of retraint stress on gastric secretion in the rat; Amer J. Dig. Dis. 5, 1960, p 911-916

51. MENGUY, R., MASTERS, Y. F. — Mechanism of Stress ulcer; Effects of hemorrhagic shock on energy metabolism in the mucosa of the antrum, corpus and fundus of the rabbit stomach; Gastroenterology 66, Nr. 6, 1974, 1168-1176

52. MENGUY, R., MASTERS, Y. F. — Mechanism of Stress ulcer; Influence of fasting on the tolerance of gastric mucosal energy metabolism to ischemia and on the incidence of stress uleration; Gastroenterology 66, Nr. 6, 1974, 1177-1186

53. MERTZ, D. P., POPPE, W., POSER, G. — Über die Maximale osmotische Konzentrierung d. Magensafts; Klin. Wchschr., 46, Nr. 2, 1968, S. 85

54. MEYER, K. A., POPPER, H., STEIGMANN, F., WALTERS, W. H., ZEVIN, S. — Comparison of Vit A of liver biopsy specimens with plasma Vit A in man; Proceedings of the Society for experimental biology and Medicine, 49, 1942, S. 589

55. MICHAELIS, W. F., DIETRICH, F. E. — Vit A and the Formation and Treatment of Steroid induced gastric Ulcers in the Rat; Vortrag 8. Kongress d. Europ. Gesellschaft f. experiment. Chirurgie, Oslo 1973, p 61

56. MORITZ, F. ZACHERL, H., ONDERSCHEKA, K., HELSBERG, A. Vitamin A und Stressulcusprophylaxe: Bruns' Beitr.klin. Chir. 221 3, 1974, 208-211

57. OTTENJAHN, R. DEMLING, L. Der Kranke Magen; Urban & Schwarzenberg, 1970, S. 64

58. PASTERNAK, C. A., THOMAS, D. B. Metabolism of Sulfated Mucopolysaccharides in Vit A Deficiency: Amer J Clin Nutr 22, Nr. 8, 1969, 986-990

59. PETRESON, P. A., BERGGARD, J. Isolation and Properties of a Human Retinol-transportation Protein; J. of biol Chem, 246, Nr. 1, 1971, S. 25

60. RÄSÄNEN, T. The role of the mucosal mast cells in gastric ulceration; In "Peptic Ulcer", ed by Pfeiffer, C. J. Munksgaard, Copenhagen 1971, p 237-243

61. RASCHE, R., BUTTERFIELD, R.W. Vit A Pretreatment of Stress ulcers in Rats; Arch Surg, 106, 1973, S. 320

62. RASK, L., VAHLQUIST, A., PETERSON, P. Studies on two physiological Forms of the Human retinol binding Protein Differing in Vit A and Arginin content; J. of biol. Chem. Vol 246, Nr. 21, 1971, S. 6638

63. RAZ, A., SHIRATORI, T., GOODMAN, D. S. Studies on the Protein-Protein and Protein-Ligand Interactions involves in Retinol transport i. Plasma; J. of Biol. Chem. 245, Nr. 8, 1970, S. 1903

64. REIFFERSCHEID, M., KANTERS, A. Die akute gastrointestinale Blutung; Der Chirurg, 40. Jg, Nr. 3, 1969, p 105-111

65. REQUENA, R., FORTE, R., KNOPF, M., SCHERRER, J., KIRSCHNER, J., LEVOWITZ, B. Intracellular Potassium and Vit A in the Prevention of stress ulcers; Surg. Forum, 22, 1972, S. 388

66. RITCHIE, W. P., ROTH, R. P., FISCHER, R. P. Studies on the pathogenetis of "stress ulcer"; effect of hemorrhage, transfusion, and vagotomy in the restraint rat; Surgery 71, 1972, p 445-450

67. ROELS, O. A. The fifth Decade of Vit A Research; Amer J Clin Nutr 22, 1969, 903-907

68. ROELS, O. A., TROUT, M. — VI. Vitamins and Hormones Vitamin A and Carotene; Standard Methods of Clinical Chem. 7, 1972, 215

69. RÜPPELL, V. — Vit A beugt Stress ulcera vor; Praxis-Kurier, Nr. 47, 1973, S. 3

70. RÜPPELL, V., HOMANN, B., WINTER, G., WEIS, E. — Prophylaxe des Stress-Ulcus mit hohen Dosen von Vit A; Eigenreferat auf der 50. Jahrestagung der Bayerischen Chirurgenvereinigung, München 1973

71. RÜPPELL, V., NÜSSER, C. J. — Untersuchungen zur protektiven Wirkung von Vagotomie und Pyloroplastik bei der tierexperimentellen Erzeugung von Stressulcera; Z. Gastroentterologika, 12, 1974, S. 302

72. SCHELLERER, W. WAGENER, W. — Prospektive klinische Untersuchungen zum Stressulcus; München med. Wschr. 117, 1975, p 1697-1900

73. SCHELLERER, W. — Stressulcus-Gesichtspunkte z. Klinik und Pathogenese; Mat. Med. Nordmark, 28, 1976, S. 28

74. SCHUMPELICK, V. — Stressulcus-Prophylaxe; Gastrointestinale Blutung, Smposium Kassel 1978, p 101-107

75. SCHUSTER, G., UNGEHEUER, E. — Die massive gastrointestinale Blutung und ihre Behandlung; Deutsches Ärzteblatt, Heft 34, 1973, p 2187

76. SEIFFER, E. — Vit A, Abwehrkraft verstärkt: Vortrag auf d. 61. Annual Clinical Congress, Amercian College of Surgeons, San Francisco, 1975; Selecta 21, Jahrgang XVIII, 1976, S. 2090

77. SHERMANN, B. S., Ph. D. — Autoradiographic Localization of H^3-.Vit A in Rat liver; Internat J. Vit. Res. 39, 1969, 111-118

78. SINGH, B. — Restraint Stress ulceration and the volume of gastric secretion in the rat: In "Peptic Ulcer", 98-104, ed. by Pfeiffer, C. J. Munksgaard, Copenhagen, 1971

79. SMITH, F. R., GOODMAN, D. S., ZAKLAMA, M. S., GABR., M. K., El.MARAGHY, S., PATWARDHAN, V. N.
Serum Vit A, RBP, PA-Concentrations in protein-calorie malnutrition; Amer J Clin Nutr 26, 973-981, 1973

80. SMITH, F. R., GOODMAN, D. S., ARROYAVE, G., VITERI, F.
Serum Vit A, RBP, PA-Concentrations in protein-calorie malnutrition: II. Treatment including supllemental Vit A; Amer J Clin Nutr 26, 982-987, 1973

81. SMITH, F. R., SUSKIND, R., HANAUGHUL, V., LEITZMANN; C., GOODMAN, D. S., OLSON, R. E.
Plasma Vit A, RBP, PA-Concentrations in Protein-calorie-malnutrition (P.C.M.) Response to varying dietary treatments Amer. J Clin Nutr. 28, 1975, S. 732

82. SMITH Cecil, J., Jr. McDANIEL, FAN, F. F., HALSTED, J. A.
Zinc: A Trace Element Essential in Vit A Metabolism; Science, Vol 181, 1973, 954 f

83. STREMPLE, J. F., MOLOT, M. D., McNAMARA, MORITT, J. J., GLASS, G.B.J.
Posttraumatic gastric bleeding; Arch. Surg 105, 1972, p 177-185

84. TIEWS, J., ZENZT, Ch.
Die Microbestimmung von Vit A im Blutserum u. Leberpunktaten mit $FeCl_3$ in Acetylchlorid; Int. Zschr. Vit. Frschg. 37, 1967, S. 307

85. UNDERWOOD, B. A., SIEGEL, H., WETSELL, R. C., DOLINSKI, M.
Liver stores of Vit A in a normal population dying suddenly or rapidly from unnatural causes in New York City: Amer. J. Clin. Nutr 23, 1970, 1037-1042.

86. VAHLQUIST, A., PETERSON, P. WIBELL, L.
Metabolism of the Vit A transporting Protein Complex I. Tornover studies in normal persons and in patient with chronic renal Failure; Europ. J. Clin. Invest. 3, 1973, S. 352

87. WINAWER, S. J., M. D., SHERLOCK Paul, M. D., LIPKIN, M. SOONENBERG, M. M. D., VANAMEE, P., M. D.
Cancer and Stress Ulcer Hemorrhage Effect of Growth Hormone; From the Gastroenterology, Endocrine and Renal Physiology Services, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

88. WOLF, G., VARANDANI PT.
Studie on the function of Vit A in mucopolysaccharide biosynthesis; Biochem. Biophys Acta 43, 1960, 501

Lebenslauf

Am 24. Januar 1948 wurde ich als Kind des Dr. med. Horst Jencio, Arzt für Allgemeinmedizin, und seiner Frau Ilse Jencio in Oldenburg, Kreis Ostholstein, geboren.

Von 1954 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Stuttgart-Rot. Danach wechselte ich auf das Gymnasium Zuffenhausen über. Von 1965 bis 1968 besuchte ich die Christophorus-Schule in Altensteig, wo ich das Abitur ablegte.

Mit dem Wintersemester 1968 begann ich das Medizinstudium an der Universität Göttingen. Nach dem ersten klinischen Semester wechselte ich an die Universität Freiburg, wo ich 1974 mein Staatsexamen ablegte.

Meine Approbation erhielt ich nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit im August 1975. Danach leistete ich als Stabsarzt meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr ab.

Seit Januar 1977 bin ich als Assistenzarzt auf verschiedenen Abteilungen und in verschiedenen Krankenhäusern tätig, um mich zum Arzt für Allgemeinmedizin ausbilden zu lassen. Zur Zeit arbeite ich auf der Inneren Abteilung der Paracelcus-Klinik in Karlsruhe-Durlach.

Alfred

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80